BỘ Y TẾ

ĐỘC CHẤT HỌC

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

Chủ biên: PGS. TS. TRẦN THANH NHÃN

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

BỘ Y TẾ

ĐỘC CHẤT HỌC

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

MÃ SỐ: Đ.20.Z09

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM
HÀ NỘI – 2011

Chỉ đạo biên soạn:

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

Chủ biên:

PGS. TS. TRẦN THANH NHÃN

Tham gia biên soạn:

PGS. TS. TRẦN THANH NHÃN

ThS. TRẦN THỊ TƯỜNG LINH

ThS. PHẠM THANH TRANG

ThS. NGUYỄN THỊ MINH THUẬN

Tham gia tổ chức bản thảo:

ThS. PHÍ VĂN THÂM

TS. NGUYỄN MẠNH PHA

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo Dược sĩ đại học. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy – học các môn cơ sở và chuyên môn theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách ***Độc chất học*** được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của khoa Dược Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách ***Độc chất học*** đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy – học chuyên ngành đào tạo Dược sĩ đại học của Bộ Y tế, thẩm định – năm 2010. Bộ Y tế quyết định ban hành làm tài liệu dạy – học chính thức của ngành trong giai đoạn hiện nay. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các tác giả và Hội đồng chuyên môn thẩm định đã giúp hoàn thành cuốn sách. Cám ơn PGS.TS. Thái Nguyễn Hùng Thu và TS. Nguyễn Thị Kiều Anh đã đọc và phản biện, góp ý kiến cho việc hoàn thành cuốn sách, kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để sách được hoàn thiện hơn trong lần tái bản sau.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Trong chương trình đào tạo dược sĩ đại học của khoa Dược đại học Y – Dược Thành phố Hồ Chí Minh thì ***Độc chất học*** là môn bắt buộc thuộc nhóm kiến thức ngành, nhằm cung cấp cho sinh viên Dược các kiến thức về tính chất hoá học và độc tính của chất độc. Chương trình cũng nhằm cung cấp các kiến thức cho sinh viên Dược về các phương pháp phân tích chất độc trong các mẫu phân tích, đồng thời cách xử lý một số trường hợp ngộ độc cấp tính.

Sách **Độc chất học** bao gồm 8 chương được trình bày theo thứ tự sau:

Chương 1: Đại cương về độc chất

Chương 2: Các phương pháp phân tích chất độc

Chương 3: Các chất độc khí

Chương 4: Các chất độc vô cơ

Chương 5: Các chất độc hữu cơ phân lập bằng phương pháp cất kéo hơi nước

Chương 6: Acid barbituric và các barbiturat

Chương 7: Các chất độc hữu cơ phân lập bằng cách chiết ở môi trường kiềm

Chương 8: Thuốc bảo vệ thực vật

Sách độc chất học này được dùng làm tài liệu học tập chủ yếu cho sinh viên Dược năm thứ năm, sinh viên Dược hệ liên thông năm thứ hai. Tuy nhiên, sách cũng có thể dùng làm tài liệu tham khảo cho cán bộ Y – Dược ngành Y tế.

Trong quá trình biên soạn, các tác giả đã cố gắng đưa thêm những thông tin cập nhật trong lĩnh vực độc chất và cũng đưa một số câu hỏi tự lượng giá để sinh viên có thể tự đánh giá khả năng của mình.

Mặc dù đã hết sức cố gắng, nhưng chắc chắn cuốn sách không thể nào không có sai sót, chúng tôi chân thành mong muốn nhận được những ý kiến đóng góp quý báu của quý thầy cô, sinh viên, các bạn đồng nghiệp và độc giả để sửa chữa, bổ sung hoàn thiện hơn trong lần xuất bản sau.

CÁC TÁC GIẢ

MỤC LỤC

Lời giới thiệu 3
Lời nói đầu 5
Mục lục 7
Danh từ viết tắt 11

Chương 1. **ĐẠI CƯƠNG VỀ ĐỘC CHẤT**

Nguyễn Thị Minh Thuận

1. Khái niệm và nhiệm vụ của độc chất học 13
2. Chất độc và sự ngộ độc 14
3. Sự hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ chất độc trong cơ thể 19
4. Tác động của chất độc 26
5. Điều trị ngộ độc 29
Tự lượng giá 34

Chương 2. **CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH CHẤT ĐỘC**

Phạm Thanh Trang

1. Phương pháp chung trong kiểm nghiệm chất độc 36
2. Lấy mẫu, bảo quản mẫu cho quá trình phân tích 38
3. Một số phương pháp phân lập và xác định các chất độc vô cơ 38
4. Một số phương pháp phân lập và xác định các chất độc hữu cơ 41
5. Phương pháp phân tích chất độc khí 45
Tự lượng giá 45

Chương 3. **CÁC CHẤT ĐỘC KHÍ**

Trần Thị Tường Linh

Carbon monoxid (CO) 48
1. Đại cương 48
2. Độc tính 49
3. Hoàn cảnh nhiễm độc 50
4. Triệu chứng ngộ độc 50
5. Điều trị 51
6. Kiểm nghiệm 52
Nitrogen oxid (NOx) 53
1. Nguồn gốc 53
2. Tính chất 54
3. Độc tính 54
4. Triệu chứng ngộ độc 55
5. Điều trị 56
6. Chẩn đoán 57
Tự lượng giá 57

Chương 4. **CÁC CHẤT ĐỘC VÔ CƠ**

Trần Thị Tường Linh

A. Chất độc được phân lập bằng phương pháp vô cơ hoá: Kim loại nặng 59
Chì (Pb) 59
1. Đại cương 59
2. Độc tính 60
3. Nguyên nhân gây ngộ độc 60
4. Triệu chứng ngộ độc 61
5. Điều trị 61
6. Đề phòng ngộ độc trường diễn 62
7. Chẩn đoán 62
8. Kiểm nghiệm 63
Arsen (As) 64
1. Đại cương 64
2. Độc tính 65
3. Nguyên nhân gây ngộ độc 66
4. Triệu chứng ngộ độc 66
5. Điều trị 67
6. Chẩn đoán 68
7. Kiểm nghiệm 68
Thuỷ ngân (Hg) 69
1. Đại cương 69
2. Độc tính 70
3. Nguyên nhân gây ngộ độc 71
4. Triệu chứng ngộ độc 71
5. Điều trị 72
6. Kiểm nghiệm 73

B. Chất độc phân lập bằng phương pháp lọc hay thẩm tích 74
Acid vô cơ 74
1. Đại cương 74
2. Nguồn gốc 74
3. Độc tính 75
4. Nguyên nhân gây ngộ độc 75
5. Triệu chứng ngộ độc 75
6. Điều trị 76
7. Kiểm nghiệm 77
Kiềm ăn mòn 77
1. Đại cương 77
2. Độc tính 78
3. Nguyên nhân gây ngộ độc 78
4. Triệu chứng ngộ độc 78
5. Điều trị 79
6. Chẩn đoán 79
Tự lượng giá 80

Chương 5. **CÁC CHẤT HỮU CƠ PHÂN LẬP BẰNG PHƯƠNG PHÁP CẤT KÉO THEO HƠI NƯỚC**

Trần Thị Tường Linh

Hydrogen cyanid (acid cyanhydric, acid prussic) và dẫn xuất cyanid 82
1. Đại cương 82
2. Độc tính 83
3. Nguyên nhân gây ngộ độc 83
4. Triệu chứng ngộ độc 84
5. Điều trị 84
6. Kiểm nghiệm 85

Etanol (cồn etylic) C_2H_5OH 87
1. Đại cương 87
2. Độc tính 87
3. Nguyên nhân gây ngộ độc 88
4. Triệu chứng ngộ độc 88
5. Điều trị 89
6. Kiểm nghiệm 89

Metanol (cồn metylic) CH_3OH 90
1. Đại cương 90
2. Độc tính 90
3. Nguyên nhân gây ngộ độc 91
4. Triệu chứng ngộ độc 91
5. Điều trị 91
6. Kiểm nghiệm 91

Tự lượng giá 92

Chương 6. **ACID BARBITURIC VÀ CÁC BARBITURAT**

Trần Thanh Nhãn

1. Tính chất vật lý của các barbiturat 95
2. Tính chất hoá học của các barbiturat 95
3. Tác dụng của barbiturat 95
4. Độc tính của phenobarbital 96
5. Xử trí ngộ độc 96
6. Phương pháp kiểm nghiệm 97
7. Giải thích kết quả kiểm nghiệm 98

Tự lượng giá 99

Chương 7. **CÁC CHẤT ĐỘC HỮU CƠ PHÂN LẬP BẰNG CÁCH CHIẾT Ở MÔI TRƯỜNG KIỀM**

Trần Thanh Nhãn

1. Thuốc phiện và các alcaloid của nó 101
2. Các chất ma tuý tổng hợp 106
3. Các chất kích thích (Stimulants) 108

4. Atropin ($C_{17}H_{23}NO_3$) 111
5. Aconitin ($C_{34}H_{47}O_{11}N$) 112
Tự lượng giá 113

Chương 8. THUỐC BẢO VỆ THỰC VẬT

Trần Thanh Nhãn

1. Phân loại các chất bảo vệ thực vật 116
2. Thuốc diệt côn trùng hữu cơ có clo 116
3. Thuốc diệt côn trùng hữu cơ có phospho 120
4. Thuốc diệt côn trùng dị vòng carbamat 124
5. Kiểm nghiệm 125
6. Thuốc diệt côn trùng hữu cơ thực vật 125
7. Thuốc diệt côn trùng có nguồn gốc vi sinh 129
8. Thuốc diệt chuột 129
9. Thuốc diệt cỏ 132
10. Tình hình sử dụng thuốc bảo vệ thực vật hiện nay ở Việt Nam 136
11. Danh mục thuốc bảo vệ thực vật được phép, hạn chế và cấm sử dụng ở Việt Nam ... 136
12. Khái niệm và phân loại độ độc cấp tính của thuốc bảo vệ thực vật 137
Tự lượng giá 139
Đáp án tự lượng giá 142
Tài liệu tham khảo chính 143

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygenists
ADH	Alcol dehydrogenase
ADHD	Attention deficit/ hyperactivity disorder
ADI	Acceptable Daily Intake
ALDH	Aldehyd dehydrogenase
ATP	Adenosin triphosphat
BVTV	Bảo vệ thực vật
CE	Capillary Electrophoresis
Cmax	Maximum Concentration
D.D.T	Diclorodiphenyl tricloroetan
DBCP	Dibromocloro propan
DEL	Permissible exposure limit
DMSA	2,3–dimercaptosuccinic acid
DĐVN	Dược điển Việt Nam
DSMA	Disodium metylarsenat
ED	Effective Dose
EDTA	Ethylen diamin tetraacetic acid
EPA	The United States Environmental Protection Agency
FAO	Food and Agriculture Organization
GC	Gas Chromatography
G6PD	Glucose –6– phosphat dehydrogenase
HNTD	Highest Nontoxic Dose
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IDLH	Immediately dangerous to life or health
IM	Intra muscular
IR	Infrared red
IV	Intravenous
LC	Lethal concentration
LD	Lethal dose
MDA	Methylen dioxy amphetamine
MDMA	Methylen dioxymethyl amphetamine
MRL	Maximum Residue Limits

MSMA	Monosodium methylarsenat
NAD	Nicotinamid adenin dinucleotid
NADPH	Nicotinamid adenin dinucleotid phosphat dạng khử
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OSHA	The Occupational Safety and Health Administration
PAP	3'–phosphoadenosin 5'–phosphat
PAPS	3'–phosphoadenosin 5'–phosphosulfat
SAH	S–adenosyl–L–homocystein
SAM	S–adenosyl methionin
T.H.A.M	Trihydroxymethylamin metan
TCVN	Tiêu chuẩn Việt Nam
TDH	Toxic Dose High
TLC	Thin Layer Chromatography
TDL	Toxic Dose Low
UDPGA	Uridindiphosphat glucuronic acid
UV	Ultraviolet
WHO	World Health Organization

Chương 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ ĐỘC CHẤT

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được khái niệm và nhiệm vụ của độc chất học; khái niệm độc tính và các yếu tố ảnh hưởng đến độc tính.*
2. *Nêu được một số phương pháp phân loại chất độc.*
3. *Trình bày được các nguyên nhân gây ngộ độc và cấp độ ngộ độc.*
4. *Nêu và giải thích được các con đường hấp thu chất độc vào cơ thể; sự phân bố, chuyển hoá và thải trừ chất độc; tác động của chất độc trên các cơ quan, tổ chức.*
5. *Trình bày được các phương pháp điều trị ngộ độc.*

1. KHÁI NIỆM VÀ NHIỆM VỤ CỦA ĐỘC CHẤT HỌC

1.1. Khái niệm độc chất học

Độc chất học là môn học nghiên cứu về tính chất lý hoá và tác động của chất độc trong cơ thể sống, các phương pháp kiểm nghiệm để phát hiện, cách phòng và chống tác động có hại của các chất độc.

Từ xa xưa, đối tượng của độc chất học chỉ là một số ít chất độc được sử dụng để đầu độc người và súc vật. Ngày nay, độc chất học hiện đại còn nghiên cứu các ảnh hưởng có hại bởi các tác nhân vật lý như phóng xạ và tiếng ồn. Những định nghĩa rộng hơn về độc chất học như là "ngành nghiên cứu liên quan đến sự phát hiện, biểu hiện, thuộc tính, ảnh hưởng và điều tiết các chất độc".

Như vậy, độc chất học có nhiều mối liên hệ với các ngành khoa học khác như hoá học, hoá sinh, bệnh học, sinh lý học, y tế dự phòng, miễn dịch học, sinh thái học, toán sinh học và sinh học phân tử. Độc chất học đóng góp đáng kể cho các ngành khoa học như Y học, Dược học, Sức khoẻ cộng đồng và Vệ sinh công nghiệp...

1.2. Nhiệm vụ của độc chất học

Ngành độc chất học phục vụ xã hội bằng nhiều cách, không chỉ bảo vệ con người và môi trường khỏi các ảnh hưởng nguy hại của độc chất mà còn tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển các chất độc có tính chọn lọc cao như chất chống ung thư, thuốc chữa bệnh và chất diệt cỏ trong nông nghiệp.

a) Độc chất học góp phần xây dựng tiêu chuẩn vệ sinh môi trường, vệ sinh an toàn thực phẩm, phục vụ cho công việc phòng và điều trị bệnh

– Kiểm nghiệm độc chất giúp chẩn đoán, phát hiện nhanh nguyên nhân gây ngộ độc để có biện pháp cấp cứu kịp thời, nâng cao hiệu quả điều trị.

– Giới hạn nồng độ cho phép của các chất gây ô nhiễm môi trường (khí độc trong không khí, các chất ô nhiễm trong đất, trong nước...).

– Xây dựng tiêu chuẩn dư lượng của thuốc trừ sâu, diệt cỏ, rau quả, thực phẩm...

– Xây dựng và hoàn thiện các phương pháp để phát hiện và xác định các chất độc.

– Đề xuất các phương pháp khử độc tránh ô nhiễm môi trường.

b) Độc chất học phục vụ cho công tác pháp lý

Độc chất học ngoài nhiệm vụ để phòng nhiễm độc, điều trị ngộ độc, còn có nhiệm vụ phục vụ các cơ quan tư pháp khi cần thiết. Đây là một mặt rất quan trọng của công tác giám định Y pháp.

2. CHẤT ĐỘC VÀ SỰ NGỘ ĐỘC

2.1. Khái niệm về chất độc

Chất độc là bất kỳ chất nào khi vào cơ thể trong những điều kiện nhất định đều gây hại từ mức độ nhẹ (đau đầu, nôn) đến mức độ nặng (co giật, sốt rất cao) và nặng hơn có thể dẫn đến tử vong.

2.2. Phân loại chất độc

• *Theo nguồn gốc chất độc:*

– Chất độc có nguồn gốc thiên nhiên: động vật, thực vật, vi sinh vật, khoáng vật.

– Chất độc có nguồn gốc tổng hợp, bán tổng hợp.

• *Theo tính chất lý hoá của chất độc:*

– Các chất độc ở dạng khí, lỏng, rắn.

– Các chất độc vô cơ: kim loại, á kim, acid, base.

– Các hợp chất hữu cơ: aldehyd, este, các hợp chất chứa nitơ, các hợp chất chứa lưu huỳnh, các alkaloid, glycosid...

• *Phân loại chất độc theo độc tính*

Bảng 1.1. Hệ thống phân loại độc tính dựa trên LD_{50} liều đơn đường uống ở chuột

Cấp độ độc		LD_{50}	Ví dụ
I	Cực độc (Extremely toxic)	< 1 mg/kg	2,3,7,8–tetraclorodibenzo–p–dioxin (TCDD) Picrotoxin
II	Độc tính cao (Highly toxic)	1 – 50mg/kg	Phenobarbital
III	Độc tính trung bình (Moderately toxic)	50 – 500mg/kg	
IV	Độc tính thấp (Slightly toxic)	0,5 – 5g/kg	Morphin sulfat
V	Không gây độc (Practically nontoxic)	5 – 15g/kg	Etanol
VI	Không có hại (Relatively harmless)	>15g/kg	Saccarose

Bảng 1.2. Phân loại độc tính dựa trên liều có thể gây chết ở người nặng 70kg theo Gosselin, Smith và Hodge

Cấp độ độc		Liều
VI	Siêu độc (Super toxic)	<5mg/kg
V	Cực độc (Extremely toxic)	5 – 50mg/kg
IV	Rất độc (Very toxic)	50 – 500mg/kg
III	Độc tính trung bình (Moderately toxic)	0,5 – 5g/kg
II	Độc tính thấp (Slightly toxic)	5 – 15g/kg
I	Không gây độc (Practically nontoxic)	>15g/kg

• *Theo phương pháp phân tích chất độc*:

– Chất độc tan trong nước hay các dung dịch acid, kiềm.

– Chất độc có thể chiết tách được trong các dung môi hữu cơ.

• *Tác động của chất độc trên các cơ quan đích của cơ thể:* tác động trên hệ thần kinh, hệ tiêu hoá, trên gan, thận, máu, hệ hô hấp, hệ tim mạch, hệ sinh sản...

• *Tác dụng đặc biệt của chất độc:*

– Chất độc gây ung thư: aflatoxin, nitrosamin, hợp chất hydrocarbon thơm đa vòng, các amin dị vòng ...

– Chất độc gây đột biến gen, quái thai

• *Mục đích sử dụng chất độc*: thuốc trừ sâu, dung môi, chất phụ gia thực phẩm...

2.3. Độc tính

Độc tính là một khái niệm về liều lượng được dùng để miêu tả tính chất gây độc của một chất đối với cơ thể sống và được thể hiện bằng liều gây chết (lethal dose).

Các chất độc và các thuốc có một khoảng tác động rộng ảnh hưởng đến sức khoẻ con người. Tuỳ thuộc vào liều thuốc cần dùng mà đòi hỏi phải có nhiều loại thử nghiệm độc tính của thuốc đó. Sự đo lường độc tính rất phức tạp. Độc tính có thể cấp thời, có thể lâu dài và biến động từ cơ quan này đến cơ quan khác, biến động theo lứa tuổi, di truyền, giới tính, tình trạng sức khoẻ của sinh vật...

2.3.1. Liều độc

Lượng hoá chất vào trong cơ thể một lần gọi là liều. Liều nhỏ nhất có thể gây độc gọi là ngưỡng của liều. Mọi chất đều độc ở một liều nào đó và cũng vô hại với liều rất thấp. Giới hạn giữa 2 liều đó là phạm vi các tác dụng sinh học. Tuy nhiên, nếu thời gian tiếp xúc lâu dài thì một chất cũng có thể trở nên rất độc.

Ví dụ: Vinyl clorid là một chất có khả năng gây ung thư gan ở nồng độ cao hoặc ở nồng độ thấp hơn nhưng tác động trong một thời gian dài và hầu như không độc ở nồng độ rất thấp.

Bảng 1.3. So sánh nồng độ thuốc trong huyết tương (mg/ml) ở liều gây độc và trị liệu

Thuốc	Nồng độ trị liệu (mg/ml)	Nồng độ gây độc (mg/ml)
Digoxin	0,0010 – 0,0022	> 0,0025
Diphenylhydantoin	10 – 20	> 25
Phenobarbital	15 – 30	> 40
Procainamid	4 – 8	> 10
Theophyllin	10 – 20	> 20

Liều độc cấp tính LD_{50} (mg/kg) là liều có thể giết chết 50% súc vật thử nghiệm. LD_{50} có thể được xác định bằng nhiều đường dùng thuốc, thông thường bằng đường uống hoặc qua da. Các chất độc được thử nghiệm với các liều khác nhau trên cùng một loài thú vật. Các thú vật này được chia thành từng nhóm và mỗi nhóm sẽ được cho cùng một liều.

Đối với đường hô hấp, người ta thường tính nồng độ gây chết (lethal concentration). LC_{50} là nồng độ của một chất trong không khí, trong đất hoặc nước có khả năng giết chết 50% súc vật thử nghiệm trong một khoảng thời gian nhất định.

*** Một số khái niệm về liều lượng được sử dụng để xác định độc lực của chất độc:**

– ED_{50} *(Effective Dose)*: liều có tác dụng với 50% thú vật thử nghiệm.

– Liều tối đa không gây độc *(HNTD – Highest Nontoxic Dose)*: là liều lượng lớn nhất của thuốc hoặc chất độc không gây những biến đổi cho cơ thể về mặt huyết học, hoá học, lâm sàng hoặc bệnh lý.

– Liều thấp nhất có thể gây độc *(TDL – Toxic Dose Low)*: Khi cho gấp đôi liều này cũng không gây chết động vật.

– Liều gây độc *(TDH – Toxic Dose High)*: là liều lượng sẽ tạo ra những biến đổi bệnh lý. Khi cho gấp đôi liều này sẽ gây chết động vật.

– Liều gây chết *(LD – Lethal Dose)*: là liều lượng thấp nhất gây chết động vật. LD có các tỷ lệ khác nhau như: LD_1: liều gây chết 1% động vật; LD_{50}: liều gây chết 50% động vật; LD_{100}: liều gây chết 100% động vật.

2.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến độc tính

Việc xác định LD_{50} của một chất độc gặp nhiều khó khăn vì có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến độc tính như nhiệt độ, độ ẩm, áp suất, pH...

2.3.2.1. Các yếu tố chủ quan

a) Loài: Mỗi loài có một liều riêng, do đó không thể suy từ loài này sang loài khác, nhất là từ vật suy ra người. Ví dụ:

– Thỏ không nhạy cảm với atropin như người và mèo. Liều 5mg atropin gây độc nặng ở người nhưng với liều lớn hơn 100 lần vẫn không gây chết ở thỏ.

– Liều chết của morphin ở thỏ là 300 – 400mg, nhưng ở người là 6mg. Như vậy, thỏ có thể chịu đựng được liều độc cao hơn gấp khoảng 70 lần so với người.

Liều độc đối với người chỉ dựa vào sự ước lượng và điều tra chứ không do thực nghiệm.

b) Giống, phái tính, khối lượng

c) Tuổi: Giống vật non chịu ảnh hưởng của chất độc ít hơn già (có lẽ vì gan, thận còn tốt). Tuy nhiên, nhận xét này cũng không tuyệt đối. Ở trẻ con, một vài bộ phận như não, tuỷ sống phát triển nhanh hơn người lớn, do đó rất nhạy cảm với các chất độc tác động lên trung tâm thần kinh (morphin, barbiturat).

d) Độ nhạy cảm của từng cá thể

Ví dụ:

– Khi dùng Na_2SO_4 để tẩy xổ thì liều thay đổi từ 10 – 60g.

– Liều độc barbiturat thay đổi từ 1 – 12g.

e) Tình trạng của cơ thể:

– Khi đói tác dụng khác khi no: khi lẫn với thức ăn, tác động độc giảm. Khi cơ thể mệt nhọc hay có thai thì tác dụng độc mạnh hơn.

– Trạng thái bệnh tật cũng ảnh hưởng tới độc tính.

Ví dụ: Bệnh gan có thể làm giảm các quá trình tổng hợp các chất liên kết (như glutathion, ligandin và metallothionein) có chức năng bảo vệ, dẫn đến tăng tác dụng của chất độc; Bệnh thận làm thay đổi quá trình tái hấp thu của thận, ảnh hưởng đến đào thải chất độc; Kích thích nhu động ruột non sẽ làm giảm thời gian vận chuyển và hấp thu chất độc theo đường uống; trường hợp viêm hoặc loét dạ dày làm tăng hấp thu chất độc.

2.3.2.2. Các yếu tố khách quan

a) Đường dùng: Nếu chất độc được tiêm thẳng vào máu hay hít vào phổi sẽ tác dụng nhanh chóng đến toàn bộ cơ thể.

b) Lượng dùng: Ví dụ như hormon tiết ra để điều hoà chức năng của các cơ quan, nhưng nếu tiết ra quá nhiều sẽ gây rối loạn hoạt động của cơ thể.

Tuy nhiên, một chất có thể gây độc với liều lượng thấp nếu tiếp xúc trong một thời gian dài.

c) Dung môi: có thể giúp cho chất độc thấm nhanh vào cơ thể.

Ví dụ: Dầu giúp cho các chất độc phospho hữu cơ thấm nhanh hơn.

d) Tốc độ tác dụng: Chất độc được đưa vào cơ thể nhanh hay chậm có ảnh hưởng đến sự tăng hay giảm độc tính. Do đó, khi tiêm thuốc ngủ phải tiêm từ từ.

e) Tác động hiệp lực hay đối kháng: Độc tính của một chất có thể được tăng (hiệp lực) hay giảm (đối kháng) khi phối hợp với nhiều chất khác. Tác dụng đối kháng có thể được áp dụng để điều trị sự ngộ độc.

Ví dụ: Tác dụng hiệp lực của ephedrin làm tăng tác động adrenalin; tác động đối kháng giữa pilocarpin và atropin hay strychnin và barbiturat.

f) Sự quen thuốc: uống nhiều lần một loại chất độc dần dần sẽ dẫn đến sự quen thuốc, từ đó cơ thể có thể chịu đựng được một liều độc nhất định. Ví dụ:

– Rượu, cà phê, thuốc lá, thuốc phiện... dùng lâu sẽ gây nghiện.

– Vi khuẩn nhờn thuốc kháng sinh, làm cho các chất này không còn tác dụng đối với chúng.

2.4. Sự ngộ độc

Ngộ độc là sự rối loạn hoạt động sinh lý của cơ thể dưới tác động của chất độc.

2.4.1. Nguyên nhân gây ngộ độc

a) Ngộ độc tình cờ: có thể do

– Tay sờ vào chất độc mà không biết.

– Dùng nhầm chất độc để ăn, uống.

– Dùng nhầm hoá chất hay thuốc: chất tẩy rửa, thuốc trừ sâu, thuốc diệt côn trùng trong nhà...

Đôi khi con người tự bị ngộ độc do dùng nhầm thuốc, dùng quá liều chỉ định hay bị dị ứng với các loại thuốc, mỹ phẩm...

– Ngộ độc ở nơi làm việc: Người lao động hàng ngày phải tiếp xúc với chất độc lâu ngày bị ngộ độc, thường gọi là bệnh nghề nghiệp.

Ví dụ: công nhân nhà máy sản xuất ắc–quy bị nhiễm độc chì; công nhân khai thác đá bị bệnh bụi phổi; nông dân tiếp xúc với thuốc trừ sâu, diệt cỏ.

b) Tự đầu độc

Con người có thể tự làm hại mình bằng cách cố ý dùng một lượng lớn thuốc độc. Để tự tử người ta thường dùng thuốc ngủ, thuốc diệt chuột, muối cyanua, thuốc trừ sâu diệt cỏ, thuốc sốt rét...

c) Bị đầu độc

Đôi khi con người dùng chất độc để hại người khác. Đầu độc thường dùng những chất độc mạnh như arsen, strychnin... vì đó là những chất bột màu trắng, không có mùi vị.

d) Do ô nhiễm môi trường

e) Do thức ăn, nước uống: Thức ăn, nước uống có thể bị nhiễm độc tố của vi sinh vật như vi khuẩn, virus, nấm mốc hay chất độc. Một số loài thực vật, động vật, sinh vật biển chứa chất gây độc như nấm độc, cá độc, khoai mì...

2.4.2. Cấp độ ngộ độc

a) Ngộ độc cấp tính: Những triệu chứng ngộ độc rõ ràng xuất hiện ngay sau một hoặc vài lần cơ thể tiếp xúc với chất độc trong thời gian ngắn tuỳ thuộc vào

chất gây độc và đường xâm nhiễm chất độc, nhưng thường là dưới 24 giờ. Đa số trường hợp ngộ độc cấp tính chuyển sang dạng bán cấp hoặc mạn tính.

b) Ngộ độc bán cấp: xảy ra sau nhiều ngày, có khi sau 1 – 2 tuần. Sau khi điều trị, khỏi nhanh nhưng thường để lại những di chứng thứ cấp với những biểu hiện nặng nề hơn. Ví dụ: ngộ độc oxid carbon.

c) Ngộ độc mạn tính: ngộ độc xảy ra từ từ sau nhiều lần phơi nhiễm với chất độc do sự tích tụ dần của chất độc trong cơ thể. Ngộ độc mạn tính thường gây ra những thay đổi rất sâu sắc về cấu trúc và chức phận của tế bào mà không có triệu chứng rõ rệt. Ví dụ: tác dụng gây ung thư, gây đột biến gen, gây quái thai, suy giảm chức năng không hồi phục... Ngộ độc mạn tính cũng có thể trở thành cấp tính trong những điều kiện nhất định (ngộ độc chì).

Tuỳ thuộc vào liều gây độc và đường nhiễm độc mà cùng một chất độc có thể gây ra các cấp độ ngộ độc khác nhau. Ví dụ: nhiều hydrocarbon gắn clo khi nhiễm độc liều cao (nhiễm độc cấp) thì gây độc trên thần kinh trung ương, nhưng khi nhiễm độc liều thấp trong thời gian dài (nhiễm độc mạn) thì lại có biểu hiện gây ung thư (gan), rất ít tác dụng độc trên thần kinh.

3. SỰ HẤP THU, PHÂN BỐ, CHUYỂN HOÁ VÀ THẢI TRỪ CHẤT ĐỘC TRONG CƠ THỂ

3.1. Sự hấp thu

Khi tiếp xúc với chất độc có nghĩa là bị phơi nhiễm với chất độc đó. Cách thức chất độc xâm nhập vào cơ thể gọi là đường phơi nhiễm hay đường hấp thu. Lượng chất độc xâm nhập vào trong cơ thể trong một khoảng thời gian phụ thuộc vào đường hấp thu.

3.1.1. Qua da và niêm mạc

Da là một hàng rào bảo vệ cơ thể có diện tích bề mặt lớn chống lại các tác động của môi trường bên ngoài. Da hầu như không thấm với phần lớn các ion và dung dịch nước, tuy nhiên lại thấm với nhiều chất độc ở pha rắn, lỏng hoặc khí như thuốc trừ sâu, lân hữu cơ, clorophenol... Một số dung môi hữu cơ gây tổn hại lớp lipid (aceton, metanol, ete) làm tăng tính thấm của da.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự xâm nhập của chất độc qua da như nồng độ chất độc, tuổi, độ ẩm, diện tích tiếp xúc chất độc, da bị xung huyết...

3.1.2. Qua đường tiêu hoá

Tiêu hoá là đường xâm nhập chủ yếu của các chất độc gây loét dạ dày, nôn mửa, tiêu chảy... và đặc biệt quan trọng với các tai nạn ngộ độc thực phẩm. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự hấp thu qua đường tiêu hoá như nồng độc chất độc, kích thước của phân tử, độ hoà tan trong nước, độ ion hoá, pH của bộ máy tiêu hoá.

3.1.3. Qua đường hô hấp

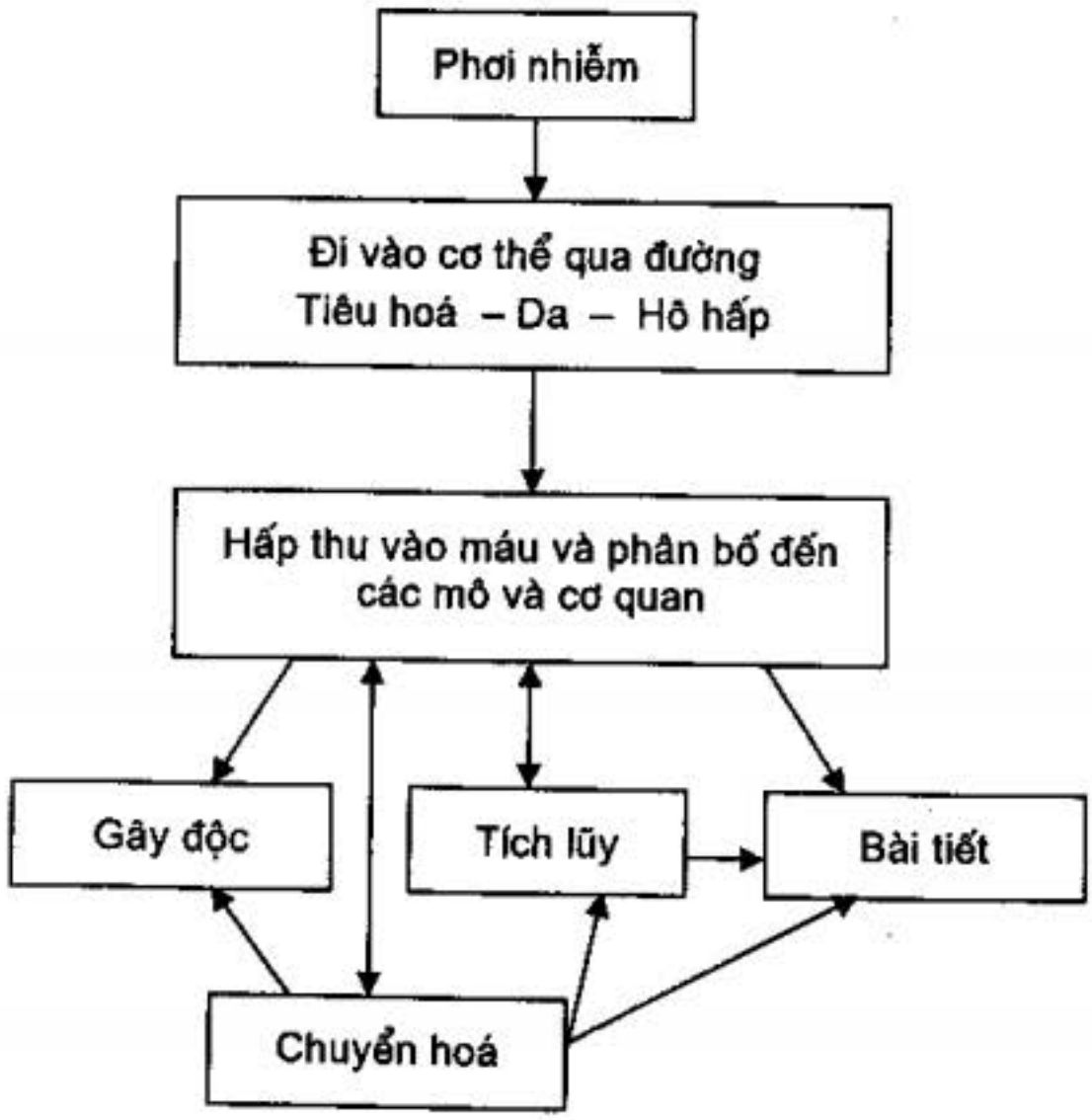
Các chất độc dạng khí (dung môi, chất khí, chất bay hơi) hoặc ở dạng khí dung, khói bụi, mảnh nhỏ... có thể qua hơi thở vào miệng, mũi rồi đi xuống đường hô hấp. Chỉ những mảnh vụn chất độc rất nhỏ mới có thể vào trong phổi, phần lớn còn lại sẽ đọng ở miệng, họng, mũi. Chất độc vào phổi rồi vào máu rất nhanh, vì đường dẫn khí trong phổi có thành mỏng và được cung cấp máu tốt.

Ngộ độc thường xảy ra do nghề nghiệp, nhất là trong công nghiệp hoá chất.

Ví dụ: Ngộ độc H_2S, HCN, các thuốc trừ sâu...

3.1.4. Qua đường tiêm chích

Tiêm chất độc trực tiếp vào máu gây tác động rất nhanh. Tiêm dưới da hoặc cơ có tác dụng chậm hơn vì chất độc phải qua nhiều lớp mô trước khi vào máu.



Hình 1.1. Đường đi và số phận của chất độc trong cơ thể

3.2. Sự phân bố trong cơ thể

Sau khi hấp thu vào máu, chất độc có thể được phân bố đến các tổ chức gây độc, vận chuyển đến các mô dự trữ, hoặc đến các cơ quan khử độc và cuối cùng là bị thải trừ. Các chất độc thường được vận chuyển trong máu dưới dạng kết hợp với protein huyết tương.

– Sự phân phối chất độc đến các bộ phận cơ thể tuỳ thuộc vào tính chất của chất độc. Ví dụ: Rượu etylic dễ tan trong nước nên ngấm vào máu đến các cơ

quan. Thuốc mê, thuốc ngủ tan nhiều trong mỡ nên phân phối đến các tế bào thần kinh.

– Do đặc tính hoá học khác nhau nên mỗi loại chất độc có ái lực đặc biệt với các mô. Ví dụ: fluo kết hợp với calci và phospho tạo phức hợp calci fluorophosphat đọng lại ở xương và răng; các kim loại nặng, tác dụng với gốc thiol (–SH) có nhiều trong tế bào sừng (lông, tóc, móng).

– Nhiều tế bào có khả năng giữ lại chất độc như: gan có thể giữ lại các kim loại nặng; chì được giữ lại trong huyết cầu; các thuốc trừ sâu clo hữu cơ (DDT, lindan) phân bố nhiều trong tế bào mỡ.

– Các chất độc dự trữ đều có khả năng gây độc mạn tính hoặc cấp tính.

– Sự phân bố chất độc còn phụ thuộc vào cấp độ ngộ độc:

Ví dụ: đối với ngộ độc chì, trong ngộ độc cấp tính người ta thường tìm thấy chì có nhiều ở gan và thận, nhưng trong ngộ độc mạn tính lại thường thấy ở tuỷ xương, lông, tóc, tế bào máu.

Sự hiểu biết về phân phối chất độc trong cơ thể rất quan trọng, giúp chọn tiêu bản phân tích (arsen có trong lông, tóc, móng; quinin và barbiturat có trong hồng cầu; thuốc trừ sâu có trong các tế bào dự trữ mỡ...) và giải thích những triệu chứng rối loạn của các bộ phận trong cơ thể.

3.3. Sự chuyển hoá

Hầu hết các chất độc vào cơ thể (xenobiotics) đều tan được trong mỡ nên dễ dàng thấm qua màng lipid và được vận chuyển bởi các lipoprotein trong máu. Khi những chất này bị chuyển hoá thành các phân tử phân cực, dễ bị ion hoá, tan được trong nước sẽ bị đào thải ra ngoài qua phân, nước tiểu...

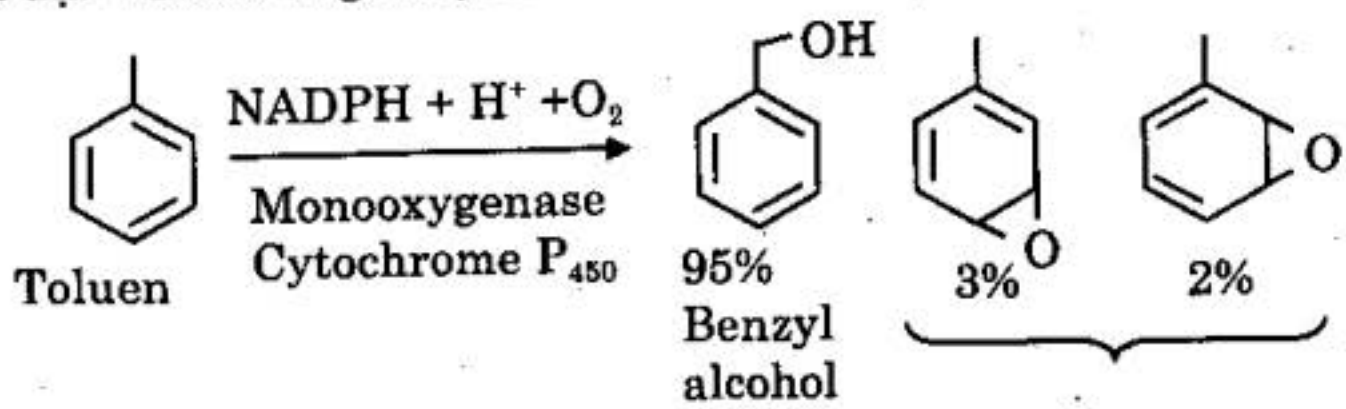
Thông thường, các phản ứng chuyển hoá chất độc được chia làm hai pha:

a) Chuyển hoá pha 1: gồm chủ yếu các phản ứng thuỷ phân, oxy hoá khử và hydrat hoá epoxid. Các phản ứng này sẽ tạo ra một nhóm chức phân cực trên cấu trúc các xenobiotics, để có thể liên hợp được trong quá trình chuyển hoá ở pha 2.

– Phản ứng oxy hoá:

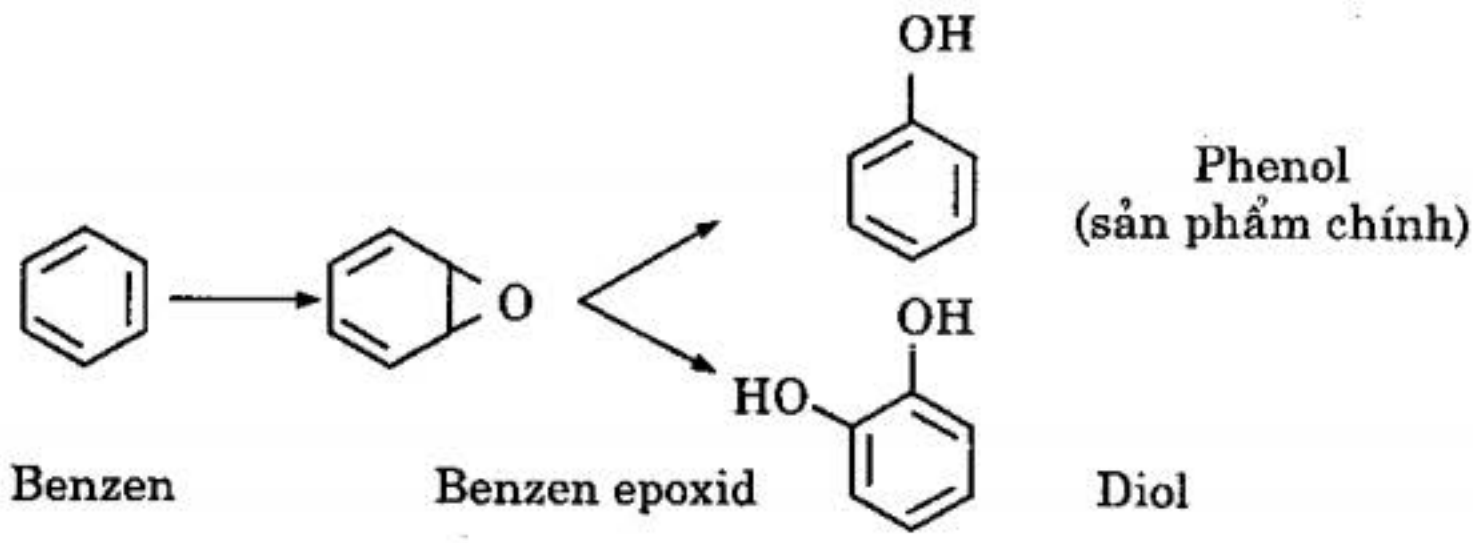
Được xúc tác bởi các enzym của microsom gan (monooxygenases), đặc biệt là cytocrom P_{450} và monooxygenase chứa flavin.

Ví dụ: + Phản ứng chuyển hoá toluen

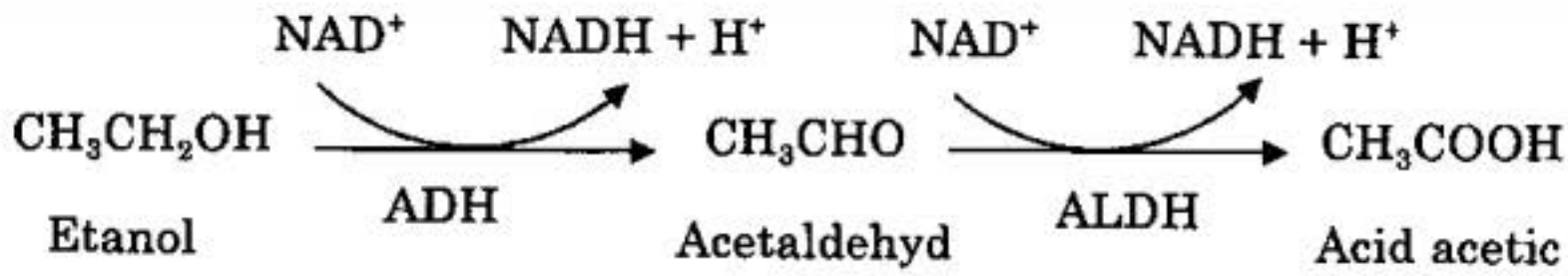


Chất chuyển hoá gây ung thư

+ Phản ứng oxy hoá benzen và hydro hoá epoxid:



+ Được xúc tác bởi các enzym không thuộc microsom gan như alcol dehydrogenase (ADH), aldehyd dehydrogenase (ALDH), amin oxydase.



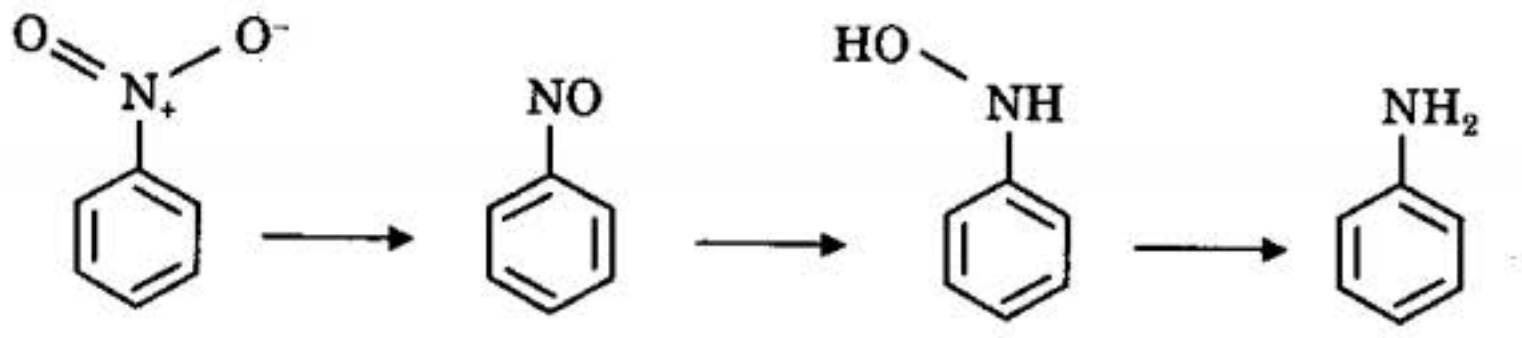
$$H_2N(CH_2)_5NH_2 + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{Diamin oxidase}} H_2N(CH_2)_4CHO + NH_3 + H_2O_2$$

Cadaverin Putrescin

– **Phản ứng khử:** một số nhóm chức như nitro, diazo, carbonyl, anken, disulfit, sulfoxid... đều có khả năng bị khử.

Ví dụ: $CCl_3–CHO \longrightarrow CCl_3–CH_2–OH$

Cloral Tricloroetanol



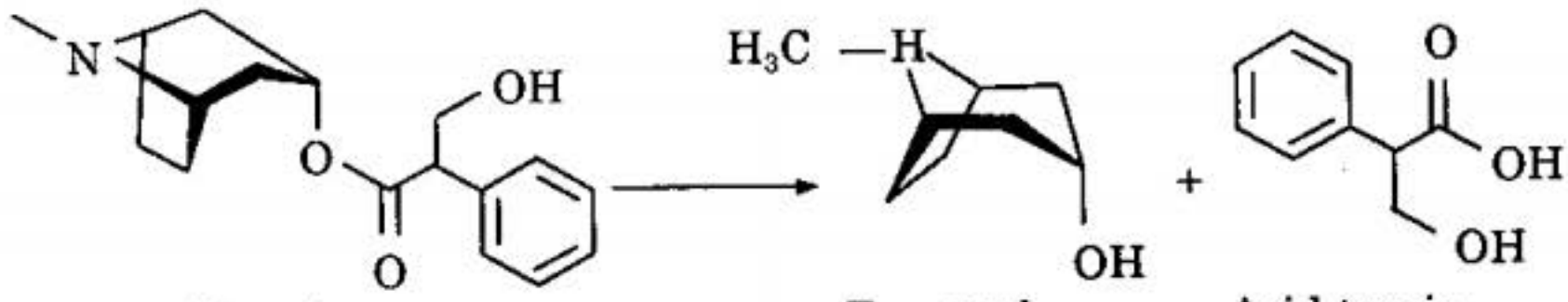
– Acid picric bị khử thành acid picramic

Trên thực tế, sự oxy hoá và sự khử không tách rời mà kết hợp dưới dạng một phản ứng oxy hoá khử.

– **Phản ứng thuỷ phân:** các hợp chất este, amid, hydrazid và carbamat đều bị thuỷ phân bởi nhiều loại enzym khác nhau. Ví dụ:

+ Acetylcholin dưới tác dụng của cholinesterase chuyển thành acid acetic và cholin.

+ Atropin là este của acid tropic và tropanol.



Atropin Tropanol Acid tropic

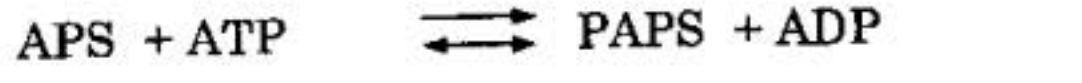
Ở thỏ, huyết thanh và tế bào gan có enzym thuỷ phân atropin thành những chất không độc, ở chó cũng có nhưng yếu hơn, ở người không có enzym này. Điều này giải thích lý do độc tính của atropin tăng rất nhiều ở người so với thỏ.

b) Chuyển hoá pha 2: sản phẩm chuyển hoá ở pha 1 và các xenobiotics chứa nhóm chức –OH, amino, –COOH, halogen, epoxid có thể tiếp tục tham gia các phản ứng liên kết với các chất chuyển hoá nội sinh (đường, acid amin, glutathion, sulfat...), tạo ra các sản phẩm thường phân cực hơn, ít độc hơn và dễ đào thải hơn các chất độc ban đầu. Tất cả các phản ứng ở pha 2 đều cần năng lượng và được chia thành 2 nhóm:

Nhóm 1: tác nhân liên hợp được hoạt hoá rồi phản ứng với chất độc (hoặc chất chuyển hoá ở pha 1).

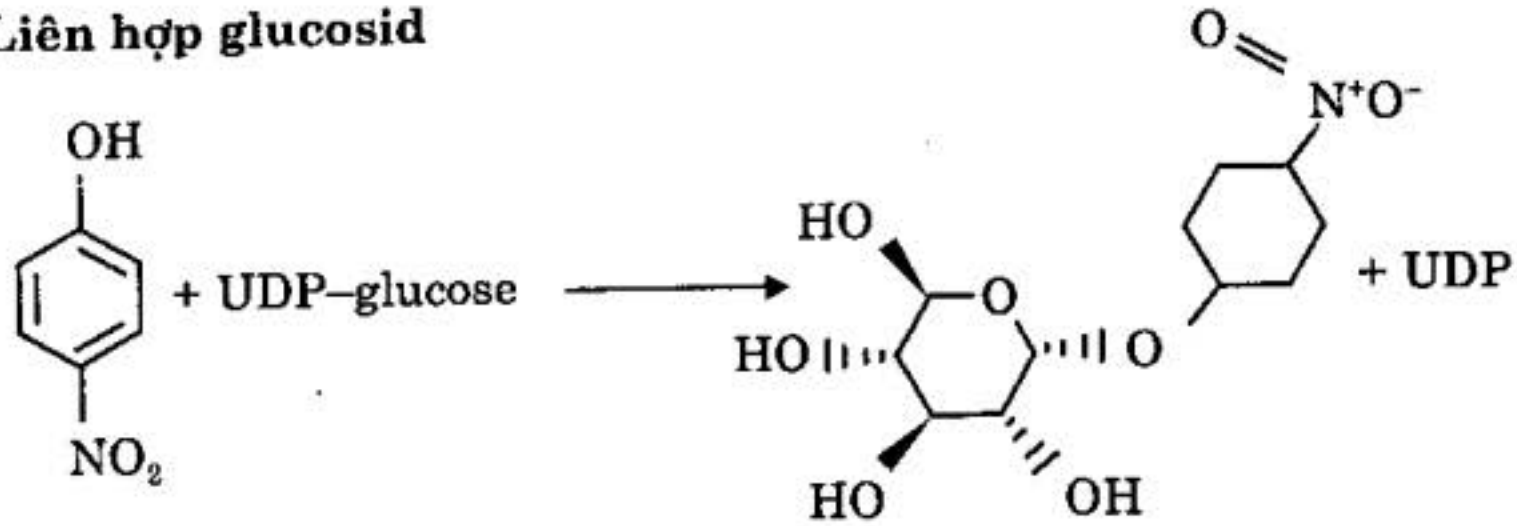
Nhóm 2: chất độc (hoặc chất chuyển hoá ở pha 1) được hoạt hoá rồi liên hợp với 1 acid amin, chủ yếu là glycin.

– **Liên hợp với sulfat:** sản phẩm liên hợp là các este sulfat tan trong nước và dễ dàng bị đào thải ra khỏi cơ thể. Chất cho nhóm sulfat là 3'–Phosphoadenosine–5'–phosphosulfat (PAPS) được tổng hợp từ phản ứng sau:

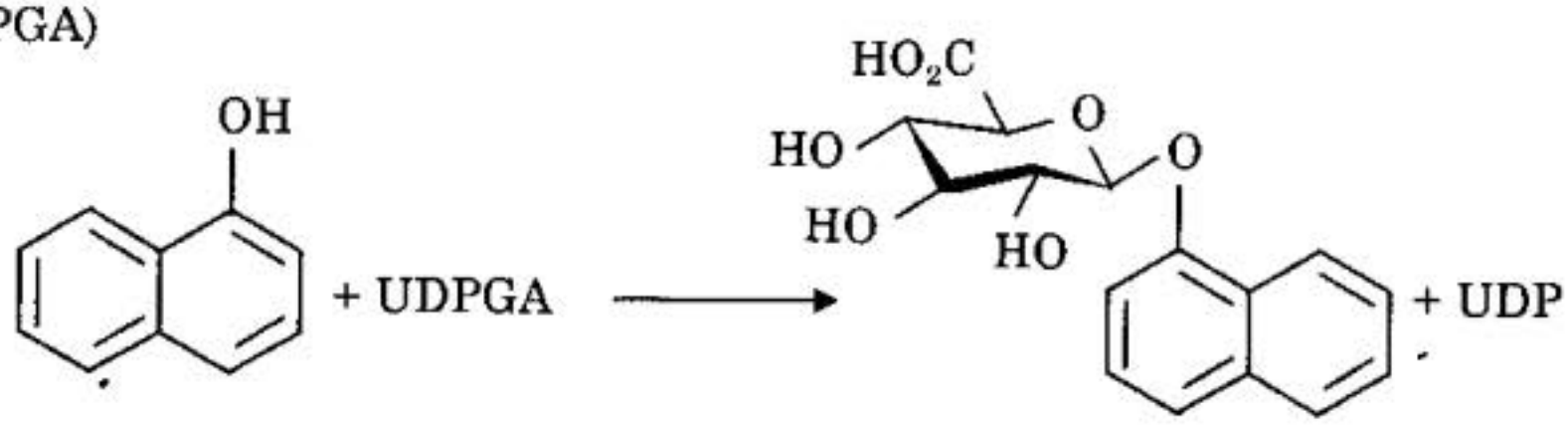


Phenol Phenyl sulfat

– **Liên hợp glucosid**

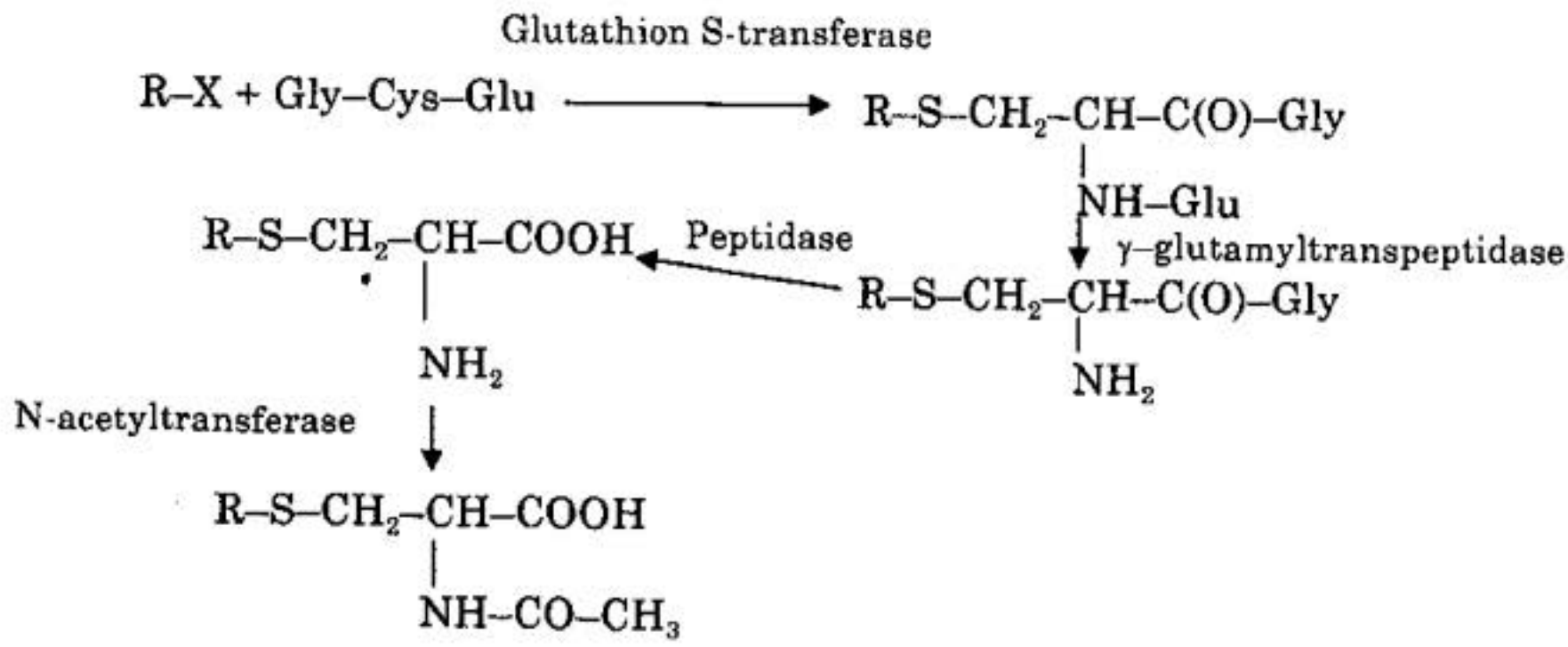


– **Liên hợp glucuronic:** Phản ứng của acid Uridindiphosphat glucuronic (UDPGA)



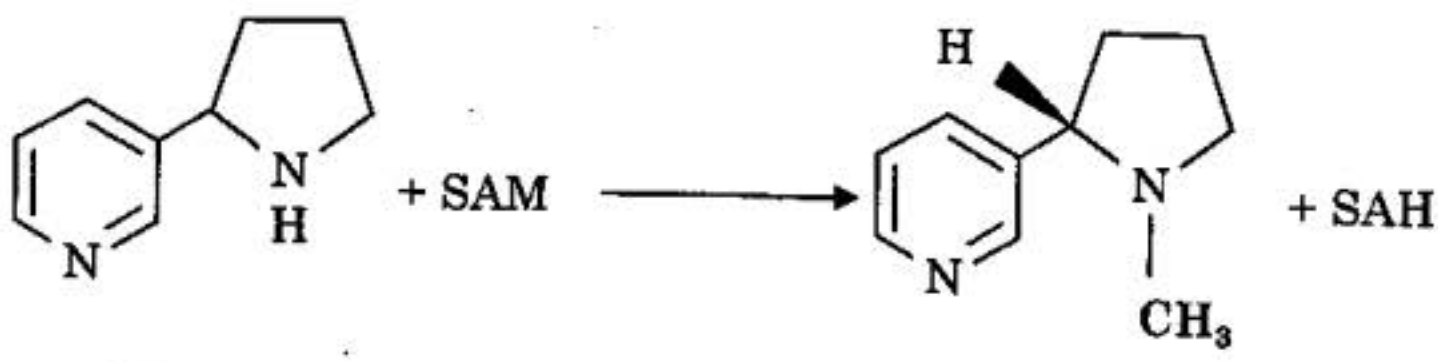
1–Naphthol Acid 1–naphthol glucuronic

– **Liên hợp với glutathion:** khử độc tính các chất ưa điện tử (hydrocarbon thơm, dẫn xuất halogen của hydrocarbon, epoxid...)



Acid mercapturic

– **Phản ứng metyl hoá:** xảy ra trên các nhóm chức amino, hydroxyl hoặc thiol với chất cho nhóm metyl là S–adenosyl methionin (SAM), được tạo thành từ phản ứng giữa methionin và ATP.



Nornicotin Nicotin

– **Liên hợp với các nhóm thiol (–SH)**

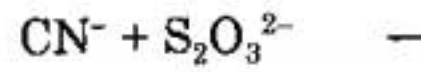
Một vài chất độc có thể liên hợp với nhóm thiol (cystin, cystein...) gây ra sự rối loạn phản ứng của enzym và quá trình oxy hoá khử của tổ chức.

Ví dụ: kim loại nặng (As, Hg...), acid hữu cơ có halogen, benzen...

Trường hợp ngộ độc này kéo dài dẫn đến sự thiếu cystein là một acid amin cần thiết cho sự tăng trưởng.

– Sự tạo thành thiocyanat

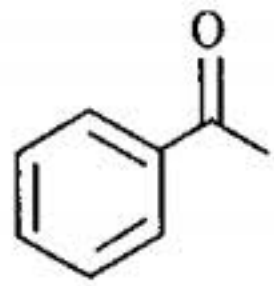
Khi ngộ độc acid cyanhydric và các dẫn xuất như NaCN, KCN, dưới tác dụng của enzym rhodanase, các chất trên sẽ kết hợp với thiosulfat tạo thành thiocyanat kém độc hơn cyanua 200 lần.



$$CN^- + S_2O_3^{2-} \longrightarrow SCN^- + SO_3^{2-}$$

– **Phản ứng acyl hoá:** ví dụ trường hợp của acid benzoic

+ Acetyl hoá



$$\text{Acid benzoic} + ATP + CoASH \longrightarrow C_6H_5\text{–}CO\text{–}S\text{–}CoA + PP + AMP$$

+ Liên hợp với acid amin (glycin)

$$C_6H_5\text{–}CO\text{–}S\text{–}CoA + \underset{\text{Glycin}}{H_2N\text{–}CH_2\text{–}COOH} \xrightarrow{\text{N-acyltransferase}} \underset{\text{Acid hippuric}}{C_6H_5\text{–}CO\text{–}NH\text{–}CH_2\text{–}COOH} + CoASH$$

3.4. Sự thải trừ

3.4.1. Qua thận

Đây là đường thải trừ quan trọng nhất của các chất tan trong nước.

Quá trình thải trừ gồm các giai đoạn sau:

– Quá trình lọc thụ động các chất qua cầu thận có kích thước phân tử nhỏ hơn 100Å và không kết hợp với protein.

– Sự tái hấp thu ở ống thận là quá trình khuếch tán thụ động xảy ra ở ống lượn gần và ống lượn xa. Các chất tan trong lipid, không bị ion hoá ở pH nước tiểu tuy đã thải trừ trong nước tiểu ban đầu lại được tái hấp thu vào máu. Do vậy, ống lượn gần thường là nơi chịu nhiều độc tính của các chất độc được tái hấp thu.

– Sự bài tiết xảy ra ở ống thận theo cơ chế chủ động (tiết ra các acid hữu cơ liên hợp như acid glucuronic, sulfat...) hay thụ động (tiết ra các chất có tính acid hoặc kiềm yếu để làm thay đổi pH, do đó các chất sẽ bị ion hoá không thể khuếch tán ngược trở lại màng tế bào nên bị đào thải). Ví dụ: kiềm hoá nước tiểu để làm tăng đào thải phenobarbital và salicylat.

3.4.2. Qua gan (qua mật)

Sau khi xâm nhập vào cơ thể, các chất độc sẽ được chuyển hoá ở gan. Tuỳ theo khối lượng phân tử, các sản phẩm chuyển hoá sẽ được bài tiết qua nước tiểu

hay qua mật rồi vào ruột và đào thải qua phân. Ở ruột, một số sản phẩm liên hợp có thể bị thuỷ phân trở lại dạng ít phân cực, sau đó hấp thu qua ruột và quay trở lại gan theo đường tĩnh mạch cửa để vào lại vòng tuần hoàn, được gọi là chất có chu kỳ ruột gan. Những chất này tích lũy trong cơ thể, làm kéo dài tác dụng (morphin, tetracylin, digitalis trợ tim...). Phần lớn các chất độc tan trong lipid sẽ bị gan biến đổi và đào thải. Chu trình ruột gan có thể lặp lại nhiều lần làm tăng thời gian bán thải chất độc và gây độc tính cho gan.

3.4.3. Qua hô hấp

Các chất độc dạng khí hay các chất dễ bay hơi thải trừ qua phổi: rượu, tinh dầu (eucalyptol, mentol), halotan, ete etylic; HCN, CO, H_2S...

Tốc độ thải trừ các chất độc bay hơi phụ thuộc vào tốc độ hô hấp, độ hoà tan chất độc trong máu, lưu lượng máu qua phổi...

Ví dụ: sự tăng thông khí phế nang làm tăng đào thải chất độc, ete tan trong máu nhiều hơn etylen nên dễ bị đào thải hơn.

3.4.4. Qua các đường khác

Các chất tan nhiều trong lipid (thuốc trừ sâu clo hữu cơ), các chất phân cực (rượu etylic, cafein) hoặc ít phân cực (hormon, vitamin...) đều có thể bị thải trừ qua sữa. Một số chất độc có thể bị đào thải qua mồ hôi, nước bọt, lông, tóc, móng tay...

4. TÁC ĐỘNG CỦA CHẤT ĐỘC

4.1. Trên bộ máy tiêu hoá

Các chất độc khi xâm nhập vào cơ thể qua đường tiêu hoá thường gây nôn mửa, đó là phản ứng đầu tiên của cơ thể (ngộ độc thuỷ ngân, thuốc phiện, phospho hữu cơ...); nhưng cũng do tác dụng của chất độc trên hệ thần kinh làm co bóp mạnh cơ hoành.

Các chất độc như phospho hữu cơ, nấm và một số kim loại như chì, thuỷ ngân, bismut có thể gây tiết nước bọt nhiều; ngược lại atropin làm khô miệng; acid, kiềm kích thích đường tiêu hoá như; thuốc chống đông máu, dẫn xuất salicylat gây chảy máu đường tiêu hoá.

4.2. Trên bộ máy hô hấp

Các chất độc bay hơi đều xâm nhập vào cơ thể qua đường hô hấp, nên có thể gây ra những tổn thương tại chỗ hay toàn thân.

a) Tại chỗ

– Tác động kích thích biểu mô phổi do phù hay bỏng. Nếu nhẹ thì gây ho kèm theo chảy nước mũi, khó thở, ngứa cổ, ngứa mũi. Nếu nặng hơn thì có thể gây viêm phế quản, phù phổi và ngạt thở. Một số chất độc gây kích thích phổi như amoniac, clorin, SO_2, HF...

– Tác động trên nhịp thở: thở chậm có thể do opi, CO, cloralhydrat, cyanua, cồn; thở nhanh do belladon, cocain, CO_2, strychnin, cafein, amphetamin, long não; khó thở kiểu hen do phospho hữu cơ.

– Tác động trên mùi hơi thở như rượu, ete, aceton...

b) Toàn thân

– Làm mất khả năng cung cấp oxy cho cơ thể, dẫn đến chết vì ngạt như CO, HCN...

– Chất độc ức chế hô hấp gây ngạt thở tiến tới ngừng thở như thuốc phiện, cyanua, thuốc ngủ...

– Một số chất có thể gây phù phổi như: hydrosulfua, phospho hữu cơ, HF, tetracloro etylen...

– Chất gây xơ hoá phổi: bụi nhôm, bụi than, talc, silicagen...

– Ung thư phổi: crôm, niken, arsen...

4.3. Trên hệ tim mạch

Các chất trợ tim dùng quá liều đều gây độc:

– Cafein, adrenalin, amphetamin... làm tăng nhịp tim.

– Digitalin, eserin, phospho hữu cơ làm giảm nhịp tim.

Đặc biệt, ngộ độc gan cóc và nhựa da cóc gây mạch không đều; ngộ độc quinidin, imipramin có thể gây ngừng tim. Một số chất ảnh hưởng đến sự co giãn mạch như: acetylcolin làm giãn mạch; cựa lõa mạch làm co mạch máu.

4.4. Trên máu

Các thành phần trong máu (huyết tương, hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) đều có thể bị thay đổi dưới tác dụng của chất độc:

a) Huyết tương

– Thuốc mê toàn thân (cloroform, ete) làm giảm pH và dự trữ kiềm, tăng kali của huyết tương.

– Ngộ độc clo, phosgen... làm huyết tương thoát ra ngoài niêm mạc gây phù phổi, máu đặc lại.

b) Hồng cầu

– Số lượng hồng cầu tăng trong các ngộ độc gây phù phổi (clo, phosgen, cloropicrin) do huyết tương thoát ra nhiều nên máu bị đặc lại.

– Hồng cầu bị phá huỷ khi bị ngộ độc chì, nhiễm tia X, benzen hoặc các dẫn xuất amin thơm.

– Ngộ độc CO tạo ra carboxyhemoglobin hoặc các dẫn xuất nitro thơm, anilin, nitrit, clorat... oxy hoá Fe^{2+} của hemoglobin thành Fe^{3+}, chuyển hemoglobin thành methemoglobin, không còn khả năng vận chuyển oxy dẫn đến chết vì ngạt.

c) Bạch cầu

Số lượng bạch cầu giảm trong ngộ độc benzen, gây thiếu máu; tăng trong ngộ độc kim loại nặng.

d) Tiểu cầu

Giảm trong ngộ độc benzen.

Ngoài ra, dưới tác dụng của chất độc một số thành phần mới sẽ xuất hiện, người ta có thể dựa vào những chất này để chẩn đoán ngộ độc. Ví dụ:

– Ngộ độc chì xuất hiện chất coproporphyrin.

– Ngộ độc acid mạnh xuất hiện hematoporphyrin.

4.5. Trên hệ thần kinh

Phần lớn các chất độc đều ít nhiều tác dụng lên hệ thần kinh gây rối loạn chức năng vận động, cảm giác. Ví dụ:

– Các loại thuốc mê toàn thân (ete, cloroform) tác dụng lên não và tuỷ sống làm mất phản xạ, sau đó lên hành tuỷ gây ngừng thở.

– Thuốc ngủ, thuốc phiện, rượu etylic... gây hôn mê.

– Amphetamin, long não, atropin, clo hữu cơ... gây kích thích, vật vã.

– Strychnin kích thích tuỷ sống gây co cứng.

– Các chất gây rối loạn cảm giác như streptomycin, quinin, salicylat gây chóng mặt; santonin, quinacrin làm hoa mắt; streptomycin, kanamycin, neomycin gây điếc.

– Adrenalin, ephedrin, atropin, nicotin tác dụng lên hệ thần kinh giao cảm, gây giãn đồng tử, tim đập nhanh, co mạch. Ngược lại, một số chất như eserin, acetylcholin, prostigmin tác dụng lên hệ thần kinh phó giao cảm làm co đồng tử mắt, tim đập chậm, tăng bài tiết.

4.6. Trên thận và hệ tiết niệu

Lượng máu qua thận mỗi ngày rất lớn, nên một lượng đáng kể thuốc và chất độc cũng được vận chuyển đến thận.

– Các kim loại nặng (thuỷ ngân, chì, cadimi...) ở liều thấp làm tăng glucose và acid amin trong nước tiểu, lợi niệu; liều cao gây hoại tử tế bào thận, tăng BUN, vô niệu và có thể gây chết.

– Aspirin, acid oxalic, thuốc chống đông máu gây tiểu ra máu.

– Các dung môi hữu cơ có clo, sulfamid, CCl_4... gây viêm thận.

– Nhiều chất gây vô niệu như thuỷ ngân, sulphamid, mật cá trắm.

– Aminoglycosid (streptomycin, neomycin, kanamycin, gentamycin) gây hoại tử tế bào ống thận, dẫn đến suy thận cấp và bí tiểu.

4.7. Trên gan

Gan là cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hoá các chất độc. Từ tĩnh mạch cửa, gan nhận tất cả các chất do chuyển hoá thức ăn cung cấp và các chất độc. Do vậy, hầu như trường hợp ngộ độc nào cũng có tổn thương ở gan như:

– Rượu làm xơ hoá gan.

– Một số thuốc gây tắc nghẽn mật: clopromazin, clothiazid, imipramin, sulfanilamid, diazepam, estradiol...

– Một số thuốc gây viêm gan: isoniazid, papaverin, imipramin, halothan, colchicin, metyldopa, phenyl butazon...

– Các chất độc có khả năng gây ung thư gan: aflatoxin, uretan, vinyl clorid...

4.8. Trên hệ sinh sản

Các chất độc không chỉ khác nhau về bản chất hoá học mà còn khác nhau về vị trí tác động và cơ chế gây độc trên hệ sinh sản, gây ra những rối loạn chức năng của hệ sinh sản (nam và nữ) và tác động lên cả quá trình mang thai, sinh đẻ và bài tiết sữa.

Một số chất độc tác động trực tiếp lên tuyến sinh dục, một số chất khác tác động gián tiếp lên hệ sinh sản thông qua tác động lên hệ nội tiết. Ví dụ:

– Chì tác động lên hệ thần kinh trung ương làm thay đổi sự bài tiết hormon của vùng dưới đồi và/hoặc gonadotropin dẫn đến ngăn cản sự rụng trứng.

– Nhiều loại thuốc trị ung thư (busulfan, cyclophosphamid, nitrogen mustard, vinblastin...) và các tác nhân alkyl hoá tác động lên tuyến sinh dục bằng cách can thiệp vào sự phân chia tế bào hoặc cản trở sự tạo tinh trùng.

– Thuốc trị nấm dibromocloropropan (DBCP) tác động trên tế bào stertoli ở nam giới, nhưng lại không gây độc trên động vật thí nghiệm giống cái.

5. ĐIỀU TRỊ NGỘ ĐỘC

Các phương pháp điều trị nhằm mục đích:

– Loại trừ chất độc ra khỏi cơ thể.

– Phá huỷ hoặc trung hoà chất độc bằng các chất giải độc thích hợp.

– Điều trị các triệu chứng ngộ độc, chống lại hậu quả gây nên bởi chất độc.

Khi các dấu hiệu của ngộ độc gây ảnh hưởng đến các cơ quan sống của cơ thể thì việc điều trị triệu chứng, nâng cao sức đề kháng của cơ thể là quan trọng nhất và bao giờ cũng được áp dụng trước khi tiến hành các biện pháp loại trừ chất độc ra khỏi cơ thể.

5.1. Loại chất độc ra khỏi cơ thể: nhằm giảm tối đa sự hấp thu chất độc vào máu, đồng thời tăng thải chất độc ra ngoài.

5.1.1. Loại trực tiếp: thường chỉ có thể thực hiện khi ngộ độc < 6 giờ.

a) Loại bỏ các chất độc trên da, mắt: (chất độc ăn mòn, acid–base, phenol...)

Phải cởi bỏ quần áo chỗ bị nhiễm độc, rửa nhiều lần bằng nước ấm, xà phòng (nếu chất độc là acid) nhưng không được chà xát. Nếu chất độc không tan trong nước thì dùng dung môi hữu cơ. Trường hợp ngộ độc ở mắt thì cần rửa mắt nhiều lần với nước sạch hoặc nước muối sinh lý 0,9% từ 10 đến 15 phút, nhỏ thuốc giảm đau. Chất độc là acid hay base cần duy trì pH = 6,5 – 7,5 sau khi rửa mắt.

b) Loại chất độc qua đường tiêu hoá

– **Gây nôn:** xử lý ngay vài phút sau khi ăn hoặc uống phải chất độc. Gây nôn bằng cách kích thích vật lý (ngoáy họng bằng lông gà, móc họng...) hoặc dùng các chất gây nôn sau:

+ Sirô ipeca: 15 – 20ml, pha loãng trong 250ml nước. Nếu sau 30 phút thuốc không có tác dụng thì dùng liều lặp lại, không dùng quá 2 liều.

+ Apomorphin: Tiêm dưới da với liều 5 – 10mg. Tuy nhiên, có thể gây nôn quá mức hoặc có triệu chứng ức chế thần kinh.

Không nên gây nôn trong các trường hợp sau:

+ Ngộ độc trên 4 giờ vì phần lớn các chất độc không còn ở dạ dày sau 4 giờ nên gây nôn không có hiệu quả.

+ Bệnh nhân bị hôn mê, bị động kinh, co giật (ngộ độc strychnin) có thể bị ngạt thở trong khi gây nôn.

+ Bệnh nhân bị ngộ độc acid và kiềm mạnh, hoá chất gây bỏng có thể gây bỏng ở họng và phổi; ngộ độc xăng, dầu hoặc các chất độc bay hơi dễ bị phù phổi.

– **Rửa dạ dày:** thường được chỉ định trong khoảng 3 – 8 giờ sau khi ngộ độc. Rửa dạ dày nhiều lần cho đến khi nước rửa trong hẳn, lấy 250 – 300ml dịch rửa đầu tiên để phân tích xác định chất độc. Dung dịch để rửa dạ dày có thể là kali permanganat 1‰ hoặc natri hydrocarbonat 5‰ (không dùng trong ngộ độc acid vì giải phóng khí CO_2 gây thủng dạ dày). Tránh rửa dạ dày cho những bệnh nhân bị bỏng thực quản do ngộ độc acid hoặc kiềm mạnh, ngộ độc strychnin (do co cứng), uống phải chất dầu hôn mê sâu (do không chủ động được nên khi bơm nước có thể vào phổi gây ngạt hay viêm phổi).

– **Tẩy xổ:** Tẩy xổ bằng thuốc nhuận tràng trong 24 giờ sau khi nuốt chất độc, thường dùng magie sulfat, natri sulfat hoặc magie citrat... Các chất này kích thích nhu động ruột, thải những chất chưa bị hấp phụ hết bởi than hoạt, giảm hấp thu chất độc trong ruột và ngăn bị táo bón do than hoạt.

Chống chỉ định các chất tẩy dầu (như dầu thầu dầu) khi ngộ độc santonin, DDT, phospho hữu cơ hoặc những chất độc tan trong dầu.

– **Thụt trực tràng:** Nên kết hợp thụt trực tràng với rửa dạ dày, thường dùng dung dịch NaCl 0,9% để rửa đại tràng.

5.1.2. Loại gián tiếp

a) Qua đường hô hấp: có thể loại một số chất độc dạng khí hoặc dễ bay hơi nhanh chóng ra khỏi cơ thể. Để nạn nhân nằm ở nơi thoáng mát và làm hô hấp nhân tạo (trừ trường hợp ngộ độc những chất gây phù phổi: phosgen, clo, SO_2...). Có điều kiện dùng máy trợ hô hấp nồng độ oxy 50%.

b) Qua đường thận: Một số chất độc khi vào máu được đào thải ra ngoài theo nước tiểu. Có thể thúc đẩy quá trình này bằng cách cho uống thuốc lợi tiểu như thuốc lợi niệu thẩm thấu mannitol (10% hoặc 25%), glucose ưu trương (10% hoặc 30%), dung dịch Ringer. Phải chắc chắn rằng chức năng thận còn tốt. Không được dùng khi có suy thận, suy tim, phù phổi cấp, huyết áp cao, trụy tim mạch nặng. Mặt khác, gây tiểu nhiều có thể làm mất Na^+, K^+, Cl^-...

– Trường hợp chất độc có tính acid yếu thường đào thải nhanh trong môi trường kiềm (barbiturat, salicylat, phenobarbital...) hoặc các chất giảm tác dụng ở môi trường kiềm (phospho hữu cơ), có thể đưa dung dịch kiềm (T.H.A.M– trihydroxymetylamin metan hoặc $NaHCO_3$ 1 – 5%) vào cơ thể bệnh nhân nhưng cần theo dõi pH của máu không để vượt quá 7,6 vì nếu kiềm quá sẽ ức chế hô hấp.

– Có thể dùng phương pháp lọc máu bằng thận nhân tạo. Phương pháp này nhanh hơn nhưng rất tốn kém.

c) Bằng cách thẩm tách máu hoặc chích máu: Nếu chất độc đã hấp thu vào máu, cần tiến hành các biện pháp làm loãng, trung hoà và đào thải nhanh chất độc. Chất độc có thể được pha loãng bằng cách thải bớt máu (chích máu), sau đó truyền dung dịch nước muối sinh lý hoặc glucose. Thải bớt máu có chất độc là biện pháp hiệu quả nhất ở giai đoạn sớm của ngộ độc đặc biệt khi có các triệu chứng thần kinh, tim mạch và tích nước ở phổi.

Chống chỉ định trong trường hợp trụy tim mạch (niêm mạc nhợt nhạt, mạch nhỏ, nhanh, huyết áp thấp). Ví dụ: ngộ độc barbiturat, các chất phá vỡ hồng cầu như H_3As, chất độc làm biến đổi hemoglobin.

5.2. Phá hủy hay trung hoà chất độc

5.2.1. Hấp phụ chất độc trong dạ dày, ruột

Dùng các chất có khả năng hấp phụ chất độc. Ví dụ: than hoạt, nước lòng trắng trứng, sữa, kaolin, tanin 1 – 2% (làm kết tủa alkaloid và các kim loại nặng như Cu, Hg, Pb, Co...).

Than hoạt hấp phụ hầu hết các chất độc, nếu được dùng trong 4 giờ sau khi nuốt chất độc. Có thể dùng sau khi gây nôn hoặc rửa dạ dày, nhưng không dùng than hoạt khi nôn chưa dứt. Một số chất hấp thụ kém với than hoạt như sắt, lithium, acid, base, etanol, metanol, các sản phẩm dầu mỏ...

5.2.2. Phá hủy hay trung hoà chất độc bằng các chất kháng độc đặc hiệu (antidote)

Thường dùng các chất tương kỵ để ngăn cản hấp thu chất độc, làm mất hoạt tính hoặc đối kháng với tác dụng của chất độc.

– Dimercapto 2,3–propanol (Dimercaprol, BAL: British Anti –Lewisite): phức hợp dimercaprol – kim loại có tác dụng ngăn ngừa độc tính của những phức hợp thiol – kim loại đồng thời giải phóng hệ enzym có thiol. Chỉ định trong điều trị ngộ độc asen, thuỷ ngân, muối vàng. Ít có hiệu lực trong ngộ độc bismut, đồng, crôm và niken.

– DMSA (2,3– dimercaptosuccinic acid) có nhóm thiol liên kết với kim loại nặng như asen, chì làm chúng không được gắn với thụ thể của chúng.

– EDTA calci dinatri (muối calci dinatri của Ethylen Diamin Tetraacetic Acid): là chất kết hợp với kim loại nặng không gây hạ calci huyết như EDTA dinatri. Chỉ định trong điều trị ngộ độc kim loại nặng: chì, crôm, sắt, đồng, coban, kẽm...

– D–Penicilamin (D – bêta– dimethylcystein): tạo chelat với kim loại nặng và được thải qua nước tiểu. Chỉ định điều trị ngộ độc chì và thuỷ ngân.

– Rongalit (Formaldehyd sulfocylat natri): có tính khử mạnh, dùng để kết tủa các kim loại nặng như Hg, Bi...

– N–Acetylcystein: điều trị ngộ độc acetaminophen.

– Amonium molybdat: điều trị ngộ độc đồng .

– Antivenin: điều trị ngộ độc độc tố nọc rắn.

– Atropin sulfat: điều trị ngộ độc các chất ức chế men cholinesterase (anticholinesterase).

– Etanol 20%: điều trị ngộ độc etylen glycol.

– Natri nitrit, natri thiosulfat: điều trị ngộ độc cyanid.

Nitrit kết hợp với hemoglobin và cyanid tạo thành cyanomethemoglobin ít độc hơn. Thiosulfat có nhóm sulfat liên kết với cyanid tạo thành thiocyanat dễ đào thải qua nước tiểu.

– 2–Pyridin aldoxin iodometylat (2 – PAM): điều trị ngộ độc thuốc trừ sâu phospho hữu cơ.

– Vitamin K: điều trị ngộ độc các chất chống đông máu coumarin và indanedion.

– Xanh metylen 1%: Điều trị ngộ độc các chất oxy hoá mạnh gây methemoglobin (nitrat, nitrit, clorat...).

– Nalorphin (N–allyl normorphin): điều trị ngộ độc các opioid.

5.3. Điều trị chống lại hậu quả gây nên bởi chất độc

5.3.1. Điều trị đối kháng: Các chất đối kháng tác dụng dược lý có tác dụng trung hoà hoặc đối lập với tác dụng của chất độc thông qua các cơ chế:

a) Ngăn chặn quá trình chuyển hoá chất độc thành các sản phẩm độc hơn

Ví dụ: etanol và 4–metylpyrazol cạnh tranh với alcohol dehydrogenase ngăn cản sự tạo thành chất trung gian độc hại từ etylen glycol.

b) Làm tăng đào thải chất độc

Các chất đối kháng trong nhóm này làm thay đổi bản chất lý hoá của chất độc, dẫn đến làm tăng lọc chất độc qua tiểu cầu thận và giảm tái hấp thu ở ống thận.

Ví dụ: molybden và sulfat kết hợp với đồng tạo phức hợp Cu–Mo–sulfat dễ tan trong nước và dễ đào thải qua nước tiểu.

c) Chất đối kháng cạnh tranh thụ thể với chất độc

Ví dụ: Naloxon làm mất tác dụng của các opioid (morphin) thông qua cạnh tranh thụ thể với các chất độc này.

d) Chất đối kháng ngăn chặn thụ thể của chất độc

Ví dụ: Atropin ngăn chặn tác dụng của acetylcholin tại synap thần kinh và ở đầu nối thần kinh – cơ.

e) Chất đối kháng hồi phục chức năng bình thường của cơ thể bị ngộ độc

Ví dụ: Trong trường hợp bị ngộ độc các chất oxy hoá mạnh như nitrit, nitrat, clorat... chất đối kháng là xanh methylen kết hợp với NADPH để khử ion Fe^{3+} của methemoglobin thành ion Fe^{2+} của hemoglobin, tham gia vận chuyển oxy.

5.3.2. Điều trị triệu chứng

Trong điều trị ngộ độc cấp, khi chưa xác định được ngộ độc chất độc nào để có biện pháp hữu hiệu xử lý chất độc, bệnh nhân có thể bị chết vì rối loạn các chức năng. Vì vậy hồi sức cấp cứu và điều trị triệu chứng có vai trò rất quan trọng.

a) Điều trị suy hô hấp (khó thở, ngạt thở)

Đặt ống nội khí quản, hô hấp nhân tạo, cho thở oxy hoặc hỗn hợp carbogen (trường hợp ngộ độc clo, brom, phosgen, SO_2... không làm hô hấp nhân tạo), sau đó dùng thuốc kích thích thần kinh trung ương như ephedrin, amphetamin, theophyllin hoà tan, lobelin...

b) Điều trị rối loạn nhịp tim: tiêm thuốc trợ tim (camphor, niketamid...)

c) Chống sốc: nguyên nhân sốc là do nôn mửa, tiêu chảy, xuất huyết dẫn đến giảm thể tích máu, giảm cung lượng tim đột ngột do rối loạn nhịp tim. Truyền tĩnh mạch dung dịch lactat ringer hoặc chất thay thế huyết tương.

d) Điều trị triệu chứng thần kinh: Thường là hôn mê hoặc động kinh, co giật.

– Giảm co giật: tiêm tĩnh mạch diazepam, phenobarbital

– Điều trị hôn mê, ức chế thần kinh: campho, cafein.

e) Chống rối loạn nước, điện giải và toan kiềm

– Chống mất nước và chất điện giải: truyền dung dịch glucose 5 % và dung dịch NaCl 0,9%.

Điều chỉnh thăng bằng acid–base bằng các thuốc sau:

– Nếu thừa kiềm: dùng thuốc lợi tiểu tăng đào thải kiềm như acetazolamid hoặc bù toan bằng cách truyền dung dịch NH_4Cl 0,83%.

– Nếu toan huyết thì truyền dung dịch $NaHCO_3$ 1,5%.

f) Chống biến chứng máu

– Ngộ độc nitrit tạo methemoglobin: tiêm vitamin C.

– Ngộ độc làm máu chậm đông thì truyền tiểu cầu hoặc máu; cho thêm thuốc nhóm corticoid (Depersolon tiêm tĩnh mạch).

– Trường hợp tan huyết chủ yếu điều trị bằng truyền máu.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Phát biểu nào sau đây là đúng nhất:

   a) Độc chất học chỉ nghiên cứu về tính chất lý hoá và tác động của chất độc trong cơ thể sống.

   b) Độc chất học đóng vai trò chính trong việc xây dựng tiêu chuẩn vệ sinh môi trường, vệ sinh an toàn thực phẩm, phục vụ cho công việc phòng và trị bệnh.

   c) Độc chất học là nghiên cứu liên quan đến sự phát hiện, biểu hiện, thuộc tính, ảnh hưởng và điều tiết các chất độc.

   d) Độc chất học nghiên cứu độc tính của các chất và loại trừ hoàn toàn việc sử dụng các chất có độc tính cao.

2. Theo bảng phân loại độc tính dựa trên liều có thể gây chết ở người nặng 70 kg của Gosselin, Smith và Hodge, một chất có liều gây chết là 0,5 g/kg thuộc nhóm.

   a) Rất độc

   b) Độc tính trung bình

   c) Độc tính thấp

   d) Không gây độc

3. Các kim loại nặng (thuỷ ngân, chì, cadimi...) ở liều thấp có thể gây ra nhiều tác dụng, ngoại trừ tác dụng sau:

   a) Tăng glucose niệu

   b) Tăng acid amin niệu.

   c) Lợi niệu

   d) Tăng BUN

Chọn tập hợp câu trả lời đúng trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

4. Enzym nào sau đây không thuộc hệ monooxygenases:

   a) Cytocrom P_{450}

   b) Alcol dehydrogenase

c) Adehyd dehydrogenase

d) Amin oxydase.

5. Các phản ứng nào sau đây thuộc phản ứng của pha 1:

a) Chuyển hoá toluen thành benzyl alcol với sự tham gia của CYT P450

b) Chuyển hoá phenol thành phenyl sulfat

c) Chuyển hoá etanol với sự tham gia của ADH

d) Chuyển hoá acid benzoic thành acid hippuric

6. Các chất độc tác dụng lên hệ thần kinh gây giãn đồng tử, tim đập nhanh, co mạch là:

a) Adrenalin

b) Ephedrin

c) Nicotin

d) Prostigmin

Điền từ hoặc cụm từ thích hợp vào chỗ trống trong các câu sau

7. Nêu các phương pháp điều trị ngộ độc:...

8. Các phương pháp loại trừ trực tiếp chất độc qua đường tiêu hoá trên là: ...

9. Kể tên 2 loại thuốc tẩy xổ thường dùng trong trường hợp ngộ độc các chất tan trong dầu là: ....

10. Chất giải độc đặc hiệu trong trường hợp ngộ độc các chất oxy hoá mạnh gây methemoglobin (nitrat, nitrit, clorat...) là ...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ernest Hodgson, Patricia E.Levi, *A Texbook of Modern Toxicology*, second edition, McGraw–Hill Companies, 2000.
2. *Toxicologie*, tome 1, 2e édition, Le Moniteur, 2000.
3. Lê Văn Lượng, Nguyễn Như Thịnh, Nguyễn Hải Yến, *Ngộ độc và xử trí ngộ độc*, NXB Y học Hà Nội, 2001.

Chương 2

CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH CHẤT ĐỘC

MỤC TIÊU

1. *Nêu được các giai đoạn của quá trình phân tích chất độc.*
2. *Trình bày được phương pháp phân lập chung của chất độc vô cơ, hữu cơ.*
3. *Chọn được phương pháp phân lập thích hợp cho các chất độc thường gặp.*

1. PHƯƠNG PHÁP CHUNG TRONG KIỂM NGHIỆM CHẤT ĐỘC

Mẫu của kiểm nghiệm chất độc rất phức tạp và hàm lượng chất độc trong mẫu ít, nên phải chọn các phương pháp kiểm nghiệm chất độc thích hợp để có thể phân lập và xác định chất độc một cách chính xác và ít tốn kém.

Có thể chia quá trình phân tích chất độc thành ba bước chủ yếu sau:

– Chiết xuất chất độc (extraction).

– Phân tách (separation): với các phương pháp sắc ký.

– Xác định chất độc (identification): thường dùng các kỹ thuật đo phổ.

1.1. Chiết xuất chất độc (Extraction)

Chọn dung môi thích hợp để chiết chất độc khỏi mẫu, tỷ lệ sử dụng thường là 5 – 25 thể tích dung môi cho 1 thể tích chất độc. Có thể dùng một hay phải kết hợp nhiều kỹ thuật chiết tuỳ vào đặc tính lý hoá của chất độc trong mẫu.

Các kỹ thuật chiết thường sử dụng là:

– Xay với dung môi (blending).

– Lắc với dung môi (shaking).

– Chiết soxhlet.

– Chiết xuất lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid extraction).

1.1.1. Xay với dung môi (blending)

Thường áp dụng nhất trong trường hợp các mẫu chứa chất độc là tổ chức, mô hay thức ăn chứa chất độc.

Tiến hành: cho mẫu và dung môi vào máy xay, xay trong 5 – 15 phút. Lấy phần dung môi đã hoà tan chất độc ra.

1.1.2. Lắc với dung môi (shaking)

Có thể dùng máy lắc hay lắc tay. Phương pháp này có ưu điểm là có thể chiết (lắc) trong thời gian dài (24 giờ).

1.1.3. Chiết soxhlet

Chiết soxhlet, có thể dùng một dung môi hay hỗn hợp dung môi chiết. Nguyên tắc là dùng một lượng dung môi nhất định qua hệ thống hồi lưu để lấy hết các chất cần thiết.

1.1.4. Chiết xuất lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid extraction)

Dung môi chiết khi thay đổi điều kiện áp suất nhiệt độ sôi sẽ thay đổi. Dung môi trong một điều kiện kết hợp cả áp suất và nhiệt độ để đạt trạng thái trên nhiệt độ tới hạn, ở trạng thái này dung môi vừa thể hiện đặc tính của cả dạng lỏng và khí. Khi đó dung môi sẽ xâm nhập vào mẫu như dưới dạng khí, nhưng có đặc điểm hoà tan như một chất lỏng.

CO_2 thường được lựa chọn cho chiết xuất siêu tới hạn.

1.2. Tách chất độc (separation)

Tất cả các kỹ thuật sắc ký đều có thể được chọn sử dụng để tách chất độc.

Các kỹ thuật sắc ký như:

– Sắc ký lớp mỏng (TLC).

– Sắc ký cột (cột hấp phụ hay cột trao đổi ion).

– Sắc ký khí (GLC).

– Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

– Điện di mao quản (CE).

1.3. Xác định (identification)

Để xác định chất độc phương pháp được dùng phần lớn là đo phổ. Các phương pháp đo phổ thường sử dụng là:

Bảng 2.1. Ứng dụng của các kỹ thuật phổ

Phổ	Áp dụng
Phổ UV–Vis	Thường dùng để định lượng
Phổ quỳnh quang	Thường nhạy hơn với nồng độ thấp hơn UV–Vis
Phổ hồng ngoại (IR) và Raman	Dùng trong phương pháp dấu vân tay
Quang phổ ngọn lửa	Dùng định tính hay định lượng kim loại, kim loại nặng.
Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (MNR)	Được dùng cho hầu hết chất hữu cơ
Khối phổ (MS)	Dùng xác định và định lượng và phổ này thường dùng kết hợp sắc ký khí và lỏng

2. LẤY MẪU, BẢO QUẢN MẪU CHO QUÁ TRÌNH PHÂN TÍCH

2.1. Nước tiểu

Mẫu nước tiểu rất cần thiết cho quá trình phân tích chất độc vì thể tích mẫu lớn và nồng độ chất độc trong mẫu nước tiểu thường cao hơn trong máu. Sự hiện diện của thành phần chuyển hoá của chất độc trong mẫu nước tiểu cũng giúp cho định danh chất độc. Mẫu được lấy khoảng 50ml (đối với người lớn) và không thêm chất bảo quản. Mẫu nước tiểu được lấy càng sớm càng tốt, đặc biệt là trước khi bệnh nhân được sử dụng thuốc điều trị.

2.2. Dịch dạ dày

Mẫu dịch dạ dày có thể có do bệnh nhân nôn ói hay từ dịch hút rửa dạ dày. Khi lấy mẫu dịch dạ dày cần lấy ở phần đầu của dịch rửa dạ dày, vì ở phần sau thường nồng độ chất độc bị loãng. Thể tích mẫu khoảng 20ml và không có chất bảo quản. Mẫu dịch dạ dày chứa nhiều thức ăn nên phân bố chất độc thường không đồng đều, nên cần phải tiến hành lọc hay ly tâm trước khi phân tích. Mẫu khi được lấy sớm có thể chứa lượng lớn chất độc và thường không có chất chuyển hoá của nó.

2.3. Máu

Mẫu máu, huyết tương hay huyết thanh đều được sử dụng trong phân tích định lượng chất độc. Trong trường hợp chất độc là carbon monoxid hay cyanid thì mẫu máu cần cho định lượng là mẫu máu toàn phần (gồm cả huyết tương và huyết cầu). Ở người lớn, mẫu được lấy khoảng 10ml và được đựng trong ống có cho heparin. Thông thường không có sự khác biệt giữa nồng độ chất độc trong huyết tương hay huyết thanh. Tuy nhiên nếu chất độc không phân bố trong hồng cầu thì mẫu máu bị huyết giải làm loãng nồng độ chất độc. Ở bệnh nhân nghi ngờ ngộ độc CO, khi lấy mẫu tránh để khoảng không khí trong ống phía trên mẫu.

3. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP PHÂN LẬP VÀ XÁC ĐỊNH CÁC CHẤT ĐỘC VÔ CƠ

Độc tính của chất độc hữu cơ thường thể hiện bằng cả phân tử chứ không riêng thành phần các nguyên tử tạo nên nó, thậm chí khi thay đổi một gốc hay nhóm chức nào của phân tử cũng làm giảm độc tính hay ngược lại.

Đối với các chất độc vô cơ thì ngược lại. Cả nguyên tố vô cơ lẫn muối của nó đều mang tính độc. Cho nên khi xác định yếu tố gây độc, chỉ cần xác định nguyên tố gây độc không cần phải xác định cả hợp chất của nó.

Các chất độc vô cơ gồm một số kim loại như: As, Hg, Bi, Cu, Pb, Zn, Mn, Cr, Ni, Co, Ba,... Một số gốc acid độc như: nitrit, florua, oxalat, clorat, các acid và kiềm mạnh.

Tuỳ theo phương pháp phân lập các chất độc vô cơ từ các mẫu thử hữu cơ người ta chia nó thành ba nhóm chính:

– Các chất độc vô cơ được phân lập bằng phương pháp vô cơ hoá: các kim loại.

– Các chất độc vô cơ được phân lập bằng phương pháp thẩm tích: các anion độc.

– Các chất độc vô cơ được phân lập bằng phương pháp đặc biệt.

3.1. Phương pháp vô cơ hoá

Các muối kim loại nặng có khả năng liên kết protein động vật hay thực vật tạo những hợp chất bền vững kiểu albuminat, các albuminat kim loại không phân ly nên không xác định được kim loại nếu không tiến hành vô cơ hoá.

Vô cơ hoá là quá trình đốt cháy chất hữu cơ để giải phóng kim loại dưới dạng ion. Vô cơ hoá đôi khi không đi tới đốt cháy hoàn toàn chất hữu cơ thành H_2O, CO_2 và các chất đơn giản khác mà chỉ có mục đích tạo các hợp chất đơn giản hơn, kém bền vững hơn có khả năng dễ dàng bị phá huỷ tiếp tục.

Các phương pháp vô cơ hoá phổ biến là:

– Vô cơ hoá khô.

– Vô cơ hoá ướt.

3.1.1. Phương pháp vô cơ hoá khô

Để vô cơ hoá theo phương pháp này người ta đun mẫu thử với một số muối có tính oxy hoá ở dạng bột như KNO_3, NH_4NO_3 hay có thể tiến hành đốt đơn giản.

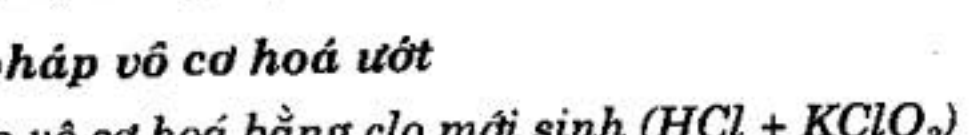
Phương pháp đốt đơn giản: phương pháp này dùng xác định sự có mặt của các muối của Bi, Zn, Cu, Mn, ... nhưng ngày nay ít dùng.

Phương pháp đốt với hỗn hợp Na_2CO_3 và $NaNO_3$: phương pháp này ít được sử dụng vì chỉ thực hiện được với lượng mẫu thử nhỏ từ 5–10g. Một số kim loại khi đốt ở nhiệt độ cao sẽ bay mất như Hg. Phương pháp này thường dùng tìm asen trong nước tiểu, tóc, móng tay ...

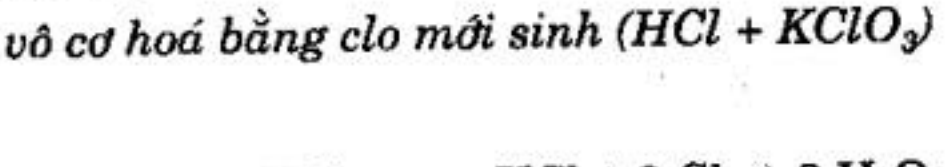
3.1.2. Phương pháp vô cơ hoá ướt

Phương pháp vô cơ hoá bằng clo mới sinh ($HCl + KClO_3$)

Nguyên tắc:



$$KClO_3 + 6\,HCl \rightarrow KCl + 3\,Cl_2 + 3\,H_2O$$



$$Cl_2 + H_2O \rightarrow 2\,HCl + [O]$$

Oxy nguyên tử sinh ra trong phản ứng sẽ phá huỷ chất hữu cơ chuyển nó thành H_2O và CO_2. Các kim loại sẽ ở dạng muối clorid.

– Nhược điểm:

Thời gian đốt tương đối lâu, nhất là thời gian đuổi khí clo.

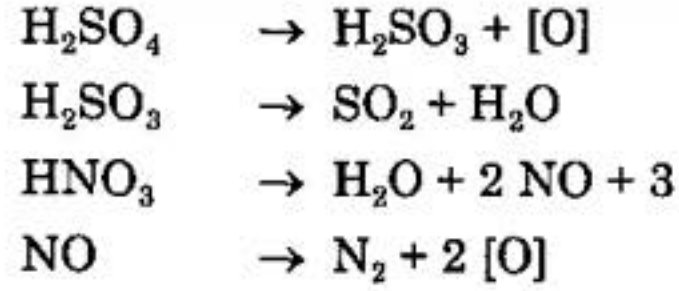
Vô cơ hoá không được hoàn toàn.

Gây mất mát một số kim loại: As, Hg, Pb, Cu.

Phương pháp này trong thực tế ít được sử dụng

Phương pháp vô cơ hoá bằng hỗn hợp H_2SO_4 và HNO_3

Nguyên tắc:



$$H_2SO_4 \rightarrow H_2SO_3 + [O]$$
$$H_2SO_3 \rightarrow SO_2 + H_2O$$
$$HNO_3 \rightarrow H_2O + 2\,NO + 3\,[O]$$
$$NO \rightarrow N_2 + 2\,[O]$$

Vai trò của acid H_2SO_4 và HNO_3 là oxy hoá các chất hữu cơ. Đầu tiên acid H_2SO_4 có thế năng oxy hoá thấp nhưng sau mẫu thử bị mất nước nên nhiệt độ sôi của hỗn hợp tăng lên và làm tăng tác dụng oxy hoá của H_2SO_4.

– Ưu điểm:

Thời gian phá huỷ hoàn toàn chất hữu cơ tương đối nhanh.

Đạt độ nhạy cao đối với nhiều cation so với một số phương pháp vô cơ hoá khác.

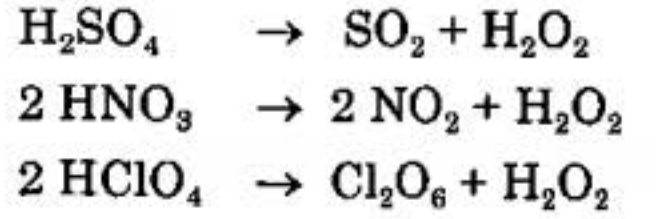
Thể tích dịch vô cơ hoá thu được tương đối nhỏ.

– Nhược điểm:

Làm mất một lượng đáng kể thuỷ ngân.

Vô cơ hoá bằng hỗn hợp acid H_2SO_4, HNO_3 và $HClO_4$

Nguyên tắc:



$$H_2SO_4 \rightarrow SO_2 + H_2O_2$$
$$2\,HNO_3 \rightarrow 2\,NO_2 + H_2O_2$$
$$2\,HClO_4 \rightarrow Cl_2O_6 + H_2O_2$$

Hiện nay phương pháp này được sử dụng rộng rãi cùng với phương pháp sulfonitric. Tác dụng của acid percloric tác dụng chủ yếu ở giai đoạn cuối của quá trình vô cơ hoá. Khi nhiệt độ lên cao (203°C) acid percloric làm tăng thế oxy hoá để phá huỷ chất hữu cơ.

– Ưu điểm:

Oxy hoá được gần như hoàn toàn chất hữu cơ (99%).

Tốn ít tác nhân oxy hoá.

Rút ngắn được 2,5 – 3 lần thời gian so với phương pháp sulfonitric.

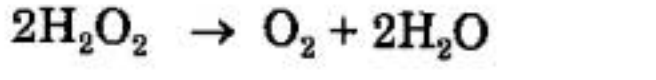
Thể tích dịch vô cơ hoá nhỏ.

– Nhược điểm:

Làm mất một lượng lớn thuỷ ngân.

Phương pháp dùng H_2SO_4 và H_2O_2

Nguyên tắc:



$$2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$$

Phương pháp này cũng có ưu điểm như các phương pháp trên và ưu điểm hơn là ít toả khí độc.

Phương pháp dùng H_2SO_4 và NH_4NO_3

Amoni nitrat trong acid sulfuric cũng tạo thành acid nitric. Phương pháp này đỡ gây nguy hiểm cho người làm việc.

3.2. Phương pháp lọc và thẩm tích phân lập các anion

Các chất phân lập bằng phương pháp lọc hay thẩm tích gồm:

– Các acid vô cơ: acid nitric, acid sulfuric, acid clohydric.

– Các kiềm: natri hydroxid, kali hydroxid, amoni hydroxid.

– Các anion độc: nitrit, nitrat, oxalat, borat,...

Phương pháp lọc đơn giản: khuấy đều mẫu thử với nước cất, để yên 2 giờ rồi lọc. Dùng acid tricloacetic loại protein và lọc một lần nữa. Dịch lọc dùng làm các phản ứng tìm anion độc.

Phương pháp dùng màng bán thấm: màng này chỉ cho các anion đi qua.

3.3. Các phương pháp xác định chất độc kim loại

Có nhiều phương pháp xác định kim loại. Trong kiểm nghiệm độc chất thường sử dụng các phương pháp vi lượng, vì kim loại độc trong các mẫu thường rất nhỏ. Các phương pháp được dùng như: phương pháp hoá học, phương pháp tạo phức màu với thuốc thử hữu cơ rồi chiết đo quang, sắc ký, quang phổ, quang phổ hấp thụ nguyên tử ...

4. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP PHÂN LẬP VÀ XÁC ĐỊNH CÁC CHẤT ĐỘC HỮU CƠ

Các phương pháp dùng phân lập chất độc hữu cơ:

– Phương pháp cất kéo theo hơi nước (dùng cho các chất độc dễ bay hơi).

– Phương pháp chiết xuất với dung môi hữu cơ.

– Các phương pháp đặc biệt khác.

Theo phương pháp phân lập, các chất độc hữu cơ được phân loại thành:

– Các chất dễ bay hơi *phân lập bằng phương pháp cất*: ethanol, cyanua, aldehyd, ceton, cloralhydrat, phenol, hydrocarbon, ...

– Các chất độc *phân lập bằng phương pháp chiết với dung môi hữu cơ kém phân cực ở pH acid*: barbituric, acid oxalic, acid salicylic, glycozid,...

– Các chất độc *phân lập bằng phương pháp chiết với dung môi hữu cơ kém phân cực ở pH kiềm*: alcaloid, dẫn xuất phenothiazin, amphetamin và một số chất gây ảo giác.....

– Các chất độc *phân lập bằng các kỹ thuật sắc ký khí*: thuốc trừ sâu,.....

4.1. Phương pháp cất

Dụng cụ cất kéo hơi nước gồm 3 phần chính:

– Bình sinh hơi nước.

– Bình đựng mẫu thử.

– Ống sinh hàn và bình hứng dịch cất.

Mẫu thử được xay nhỏ cho vào bình, thêm nước cất để có hỗn hợp sệt. Acid hoá mẫu bằng acid tartric hay acid oxalic 10%. Tránh acid hoá mẫu bằng acid vô cơ vì chúng có thể phá huỷ một số chất độc, ví dụ như acid cyanhydric bị phá huỷ trong môi trường H_2SO_4.

Lấy dịch cất xác định cyanua, etanol, cloralhydrat, tetraclorua carbon, phenol,...

4.2. Phương pháp chiết xuất với dung môi hữu cơ kém phân cực

Chọn dung môi hữu cơ có hệ số phân bố K ($K = C_{Nước} / C_{Dung\ môi}$) càng nhỏ càng tốt.

Các dung môi hữu cơ thường dùng là:

– Ether, ether dầu hoả: ít tạo nhũ tương với nước, dễ bay hơi, không làm hư hoạt chất, dễ gây cháy và nổ.

– Chloroform: là dung môi tốt của nhiều chất hữu cơ nhưng lại dễ gây nhũ tương.

– Các dung môi khác như acetatetyl, benzen, cồn amylic ... ít dùng.

Phương pháp chiết .

– Chiết với dung môi hữu cơ kém phân cực ở pH acid gồm:

+ Nhóm salicylat gồm etylsalicylic (aspirin), methyl salicylat, acid salicylic.

+ Nhóm barbiturat: phenobarbital, barbiturat, amobarbital...

+ Các chất khác như: acid oxalic, phenol, mefenamic acid, các glycozid,...

+ Nhóm benzodiazepin.

– Chiết với dung môi hữu cơ kém phân cực ở pH kiềm

Gồm các thuốc như: thuốc nhóm opioid (codein, dextropropoxyphen, methadon, morphin, pethidin, fentanyl), cocain, atropine, aconitin, kháng sốt rét (cloroquin và quinin), strychnine, amphetamine và một số chất gây ảo giác, nhóm phenothiazin (clopromazin, promethazin, thioridazin...), nhóm chống trầm cảm ba vòng (imipramin, trimipramin, amitriptylin...), kháng histamin (cyclizin và diphaenhydramin), một số thuốc tim mạch (lidocain, propranolon, verapamil, quinidin).

4.3. Một số phương pháp chiết xuất chất độc bằng dung môi hữu cơ

Phương pháp Stass – Otto – Ogier (S.O.O)

Phương pháp Stass nguyên thuỷ

Phương pháp này do Stass, một nhà độc chất học người Bỉ đề nghị năm 1850, chủ yếu để phân lập các alcaloid từ phủ tạng. Sau đó phương pháp này được Otto và Ogier cải tiến cho hoàn chỉnh thêm. Phương pháp nguyên thuỷ có hai giai đoạn:

Xử lý mẫu: Stass dùng cồn để tách các alcaloid ra khỏi protein. Cồn có nhiều ưu điểm như tính trơ về hoá học, tinh khiết, tan trong nước, có khả năng tan cao, có thể loại dễ dàng bằng sự chưng cất, có thể kết tủa protein. Stass acid hoá mẫu bằng acid tartric để alcaloid ở dạng tartrat alcaloid dễ tan trong cồn hơn. Ngoài ra cồn còn có tác dụng gây tủa protein trong mẫu phủ tạng. Lọc loại bỏ protein ta được dung dịch cồn chứa tartrat alcaloid. Chưng cất dịch chiết cồn ở áp suất thấp để loại cồn.

Chiết bằng dung môi hữu cơ: dịch cất được kiềm hoá bằng $KHCO_3$ hay $NaHCO_3$ (dùng kiềm yếu vì kiềm mạnh sẽ làm hoà tan các alcaloid có nhân phenol như morphin do tạo morphinat, hay thuỷ phân các alcaloid có nhóm ester như atropin, cocain). Chiết kiệt dung dịch trên bằng ete. Bốc hơi ete và làm các phản ứng xác định alcaloid trên cắn ete.

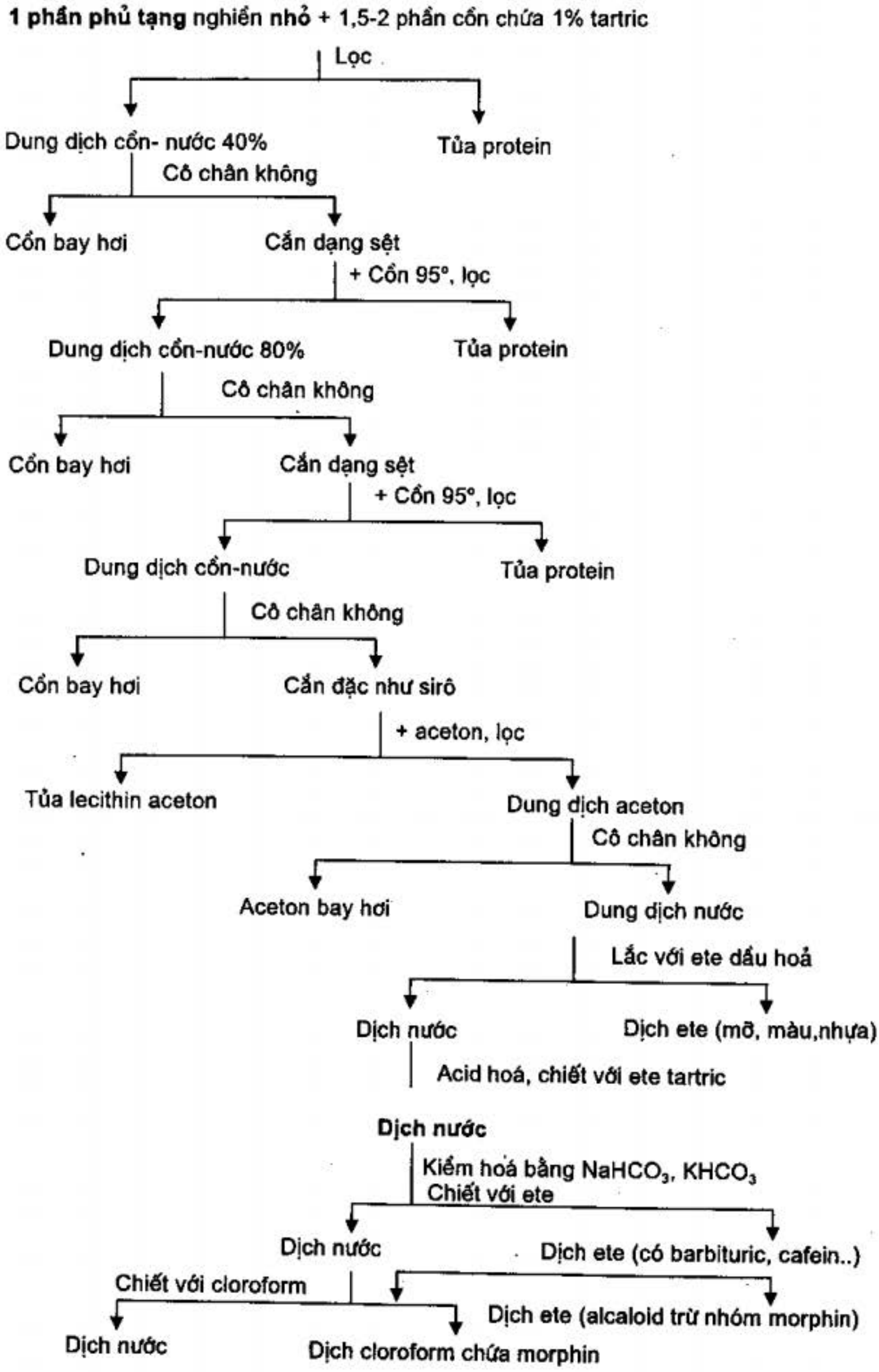
Những hạn chế của phương pháp Stass và phương pháp cải tiến

Sự chiết kiệt dung dịch alcaloid bằng ete làm hoà tan chất mỡ, chất màu và chất nhựa. Những chất này không được kết tủa hoàn toàn bằng cồn và được tìm thấy trong cặn sau khi bốc hơi ete, sẽ che lấp phản ứng tìm alcaloid. Otto đề nghị chiết xuất dịch alcaloid bằng ete trước khi kiềm hoá, khi đó các tạp chất trên sẽ được loại bỏ.

Sự kết tủa protein không hoàn toàn vì trong mô phủ tạng có đến 78% là nước. Do đó, khi cho cồn vào ta sẽ được hỗn hợp cồn–nước có độ cồn thấp không thể kết tủa hoàn toàn protein. Ogier đề nghị kết tủa nhiều lần với độ cồn ngày càng tăng bằng cách chưng cất hỗn hợp cồn nước trong chân không ở nhiệt độ thấp để loại bớt cồn và nước, được một hỗn hợp sệt như sirô. Khi cho thêm cồn vào thì một phần protein nữa được tủa thêm, lọc. Dịch lọc được cô đặc như trên và khử protein cho đến khi loại hoàn toàn protein.

Khi chiết xuất mẫu phủ tạng, cắn chất độc thu được lẫn nhiều mỡ, nhất là lecithin do ete kéo theo các chất này. Chemary đề nghị ở giai đoạn cuối của quá trình xử lý mẫu nên thay cồn bằng aceton (vì lecithin không tan trong aceton), sau đó chưng cất để loại aceton.

Trong trường hợp mẫu phủ tạng, dung dịch cồn sau khi loại hết protein sẽ làm dung dịch nước có màu nâu và lớp ete hay cloroform có màu nâu đen. Kohn Abrest đề nghị nên có giai đoạn loại mỡ khỏi dung dịch nước acid bằng ete dầu hoả trước khi chiết bằng dung môi hữu cơ (Hình 2.1).



Hình 2.1. Sơ đồ tóm tắt phương pháp Stass-Otto Ogier

Phương pháp tách bằng cồn – acid của Svaicova

Xử lý sơ bộ mẫu thử: dùng cồn 95° ở pH acid (acid oxalic hay tartric 10%) ngâm trong 24 giờ. Thu dịch cồn, loại bỏ cồn thu được hỗn hợp sirô. Tiếp tục kết tủa albumin bằng cồn 95° và loại mỡ bằng cách lắc với ete dầu hoả.

Chiết lại bằng ete hay cloroform.

Loại dung môi và làm các phản ứng xác định.

Phương pháp tách bằng cồn – acid của Kohn Abrest

Xử lý sơ bộ mẫu thử: tương tự phương pháp của Svaicova.

Chiết bằng ete ở môi trường acid.

Chiết bằng ete sau khi kiềm hoá bằng $NaHCO_3$ và cuối cùng với cloroform để lấy hết alcaloid.

Phương pháp chiết liên tục

Nguyên tắc là dùng một lượng cồn nhất định qua hệ thống hồi lưu để lấy hết các chất cần thiết.

4.4. Các phương pháp chung xác định chất độc hữu cơ

Có thể xác định chất độc bằng nhiều phương pháp khác nhau.

– Phương pháp dùng phản ứng hoá học đặc hiệu.

– Phương pháp chiết đo màu.

– Phương pháp phổ (IR, NMR, khối phổ ...).

– Các phương pháp sắc ký (HPLC, sắc ký khí ...).

5. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH CHẤT ĐỘC KHÍ

Độc chất khí bao gồm các loại khí được thải trong quá trình sản xuất ở các nhà máy, xí nghiệp như Cl_2, CO, CO_2, SO_2, H_2S, NO, NO_2 ...

– *Lấy mẫu không khí*:

Có nhiều dụng cụ lấy mẫu: bơm tay, bình hút bằng nước, bình chân không, bơm liên tục...

– *Phân lập chất độc từ mẫu không khí*:

Nồng độ của chất độc trong mẫu không khí có thể được xác định trực tiếp trên dụng cụ lấy mẫu, trong một số trường hợp phải chiết từ mẫu không khí bằng phương pháp vật lý hay hoá học thích hợp.

Phương pháp được chọn để chiết xuất hơi hoặc khí phụ thuộc vào tính chất hoá học và lý học của nó. Các chất khí dễ tan hoặc dễ phản ứng cho sục qua một chất lỏng. Nếu các chất khí hoặc hơi không tan dễ dàng bằng cách trên thì có thể cho qua chất hấp phụ rắn như than hoạt, silicagen, bột cellulose.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Phương pháp vô cơ hoá có nhược điểm vô cơ hoá không được hoàn toàn.
   a) Phương pháp vô cơ hoá bằng clo mới sinh ($HCl + KClO_3$)
   b) Vô cơ hoá bằng hỗn hợp acid H_2SO_4, HNO_3 và $HClO_4$
   c) Phương pháp vô cơ hoá bằng hỗn hợp H_2SO_4 và HNO_3
   d) Phương pháp dùng H_2SO_4 và H_2O_2
2. Phương pháp vô cơ hoá có ưu điểm ít toả khí độc.
   a) Phương pháp vô cơ hoá bằng clo mới sinh ($HCl + KClO_3$)
   b) Vô cơ hoá bằng hỗn hợp acid H_2SO_4, HNO_3 và $HClO_4$
   c) Phương pháp vô cơ hoá bằng hỗn hợp H_2SO_4 và HNO_3
   d) Phương pháp dùng H_2SO_4 và H_2O_2
3. Phương pháp vô cơ hoá cho hiệu suất vô cơ hoá gần 99%.
   a) Phương pháp vô cơ hoá bằng clo mới sinh ($HCl + KClO_3$)
   b) Vô cơ hoá bằng hỗn hợp acid H_2SO_4, HNO_3 và $HClO_4$
   c) Phương pháp vô cơ hoá bằng hỗn hợp H_2SO_4 và HNO_3
   d) Phương pháp dùng H_2SO_4 và H_2O_2

Chọn tập hợp câu trả lời đúng trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

4. Các phương pháp có thể dùng phân lập chất độc hữu cơ
   a) Vô cơ hoá b) Sắc ký
   c) Chiết d) Cất kéo theo hơi nước
5. Các phương pháp có thể dùng phân lập chất độc vô cơ
   a) Vô cơ hoá b) Sắc ký
   c) Chiết d) Thẩm tích

Chọn câu trả lời tương ứng

6 – 12. Chọn phương pháp phân lập thích hợp cho các chất độc sau:

6. Cyanua	a) Phương pháp cất kéo theo hơi nước
7. Arsen	b) Vô cơ hoá
8. Pb	c) Thẩm tích
9. Nitrit	d) Chiết với dung môi hữu cơ ở pH kiềm
10. Atropin	e) Chiết với dung môi hữu cơ ở pH acid
11. Glycosid	f) Sắc ký khí
12. Thuốc trừ sâu	

Trả lời vắn tắt câu hỏi sau đây

13. Các bước chính để phân tích một mẫu có chứa chất độc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ernest Hodgson, Patricia E.Levi, *A Texbook of Modern Toxicology*, second edition, McGraw–Hill Companies, 2000.
2. *A Guide to Practical Toxicology,* 2nd Edition, Informa Healthcare USA, 2008.

Chương 3

CÁC CHẤT ĐỘC KHÍ

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được nguồn gốc và tính chất của độc chất khí carbon monoxid (CO) và nitrogen oxid (NO và NO_2).*
2. *Trình bày được độc tính, hoàn cảnh gây độc và biện pháp đề phòng sự ngộ độc các chất khí độc này.*
3. *Mô tả được các triệu chứng ngộ độc và cho biết các phương pháp điều trị ngộ độc các chất khí này.*
4. *Nêu được các phương pháp kiểm nghiệm CO trong không khí và trong máu.*

CARBON MONOXID (CO)

1. ĐẠI CƯƠNG

Carbon monoxid (CO) là chất khí cực độc, một trong những nguyên nhân chủ yếu gây tổn thương và tử vong do ngộ độc chất khí trên toàn Thế giới.

1.1. Nguồn gốc

1.1.1. Nguồn gốc ngoại sinh: CO là chất khí được tạo thành do sự đốt cháy không hoàn toàn (không đủ oxy để tạo thành CO_2) của carbon hay các nhiên liệu có chứa carbon (gỗ, than, xăng dầu, khí đốt ...):

Ở nhiệt độ cao: $O_2 + 2C \longrightarrow 2CO$

CO có thể hiện diện trong các nhà máy, lò kỹ nghệ (luyện gang thép, hoá dầu, giấy...), khói thải từ xe cộ, động cơ đốt trong, lò than, lò sưởi, giếng sâu, khói thuốc lá ....

Trong tự nhiên, CO được tạo thành từ phản ứng quang hoá của tầng đối lưu, sự hoạt động của núi lửa, cháy rừng, cháy nhà, cháy nổ hầm mỏ và các sự cháy khác.

1.1.2. Nguồn gốc nội sinh: CO có thể được tạo thành trong cơ thể từ:

– Sự chuyển hoá của metylcloride (diclorometan) tại gan.

– Sự chuyển hoá của Hem thành biliverdin dưới tác động của enzym hem oxygenase.

Quá trình này gia tăng trong bệnh thiếu máu huyết tán.

1.2. Tính chất

– CO là một chất khí không màu, không mùi, không vị, không gây kích ứng nên rất nguy hiểm vì khó nhận biết, hơi nhẹ hơn không khí, ở điều kiện bình thường tan rất ít trong nước, tan trong etanol và benzen, có thể cháy với ngọn lửa màu xanh lam tạo thành CO_2.

– CO không bị hấp phụ bởi than hoạt và có thể chui qua lớp bọc của các mặt nạ phòng độc thông thường.

– CO có thể bị oxy hoá thành CO_2 bởi các oxid kim loại như Ag_2O, CuO, HgO, MnO_2...

Phản ứng này được ứng dụng để khử độc trong các mặt nạ phòng độc CO.

– Thời gian bán huỷ là 5 giờ – 6 giờ.

2. ĐỘC TÍNH

2.1. Cơ chế gây độc

2.1.1. Tác động trên protein Hem

Hemoglogin: CO có thể kết hợp dễ dàng với hemoglobin tạo thành carboxy hemoglobin (HbCO) rất bền vững, làm mất khả năng vận chuyển oxy trong máu, giảm sự phân bố oxy đến mô (đường cong phân bố oxyhemoglobin bị dịch chuyển sang trái). Ái lực kết hợp giữa CO và hemoglobin mạnh gấp 250 lần so với oxygen.

Cytocrom oxydase: CO kết hợp với enzym cytocrom oxydase gây ức chế hô hấp tế bào.

Myoglobin: CO kết hợp với myoglobin làm giảm sử dụng oxy, dẫn đến suy giảm sự co cơ tim, hạ huyết áp, và thiếu máu cục bộ ở não. Ái lực kết hợp giữa CO và myoglobin mạnh gấp 60 lần so với oxygen.

2.1.2. Tác động trên hệ thần kinh trung ương: CO gây sự peroxid hoá các hợp chất lipid (các acid béo chưa bão hoà), dẫn đến phù, hoại tử và thoái hoá tế bào não. Sự tổn thương não xảy ra chủ yếu trong thời kỳ hồi phục, ảnh hưởng đến nhận thức, trí nhớ, khả năng học tập và gây rối loạn vận động.

Do đó, độc tính chủ yếu của CO là do hậu quả của sự thiếu oxy ở mô và thiếu máu cục bộ.

Não và tim là cơ quan tiêu thụ oxy cao và nhạy cảm với sự thiếu máu cục bộ nên bị ảnh hưởng nghiêm trọng nhất.

2.1.3. Tác động trên bào thai

CO gây thiếu oxy mô ở bào thai do giảm sự cung cấp oxy từ mẹ đến bào thai. Ngoài ra, CO còn qua được nhau thai để kết hợp với HbF gây thiếu oxy mô trực tiếp.

CO có ái lực với HbF cao hơn so với HbA từ 10 – 15% và sự đào thải CO ở bào thai lại chậm hơn so với người lớn, nên CO có độc tính rất cao đối với thai nhi.

2.2. Liều độc

– Nồng độ CO trong không khí 1.000 ppm (0,1%): gây nhiều triệu chứng ngộ độc nặng dẫn đến tử vong.

– Nồng độ gây nguy hiểm ngay (IDLH) là 1200 ppm(0,1%).

Giới hạn nồng độ CO cho phép tiếp xúc trong thời gian làm việc 8 giờ là 25 ppm. (Theo ACGIH)

3. HOÀN CẢNH NHIỄM ĐỘC

– Do sự cố: các thiết bị dùng trong gia đình (bếp nấu bằng gas, than, củi, lò sưởi, máy phát điện các động cơ đốt trong) sử dụng hay bảo trì không đúng, vận hành ở nơi kín, không thông khí tốt.

– Do cố ý: tự tử.

– Do tai nạn: cháy nổ ở hầm mỏ, xuống hầm sâu, giếng sâu, hoả hoạn...

– Do ô nhiễm môi trường: Khói xe, khí thải nhà máy...

– Do nghề nghiệp: thợ rèn, đúc kim loại, thợ cạo ống khói, thợ mỏ, công nhân làm trong công ty xăng dầu, tài xế, cảnh sát giao thông...

Đề phòng ngộ độc CO

Không nên:

– Ngủ trong phòng có sử dụng máy sưởi chạy bằng xăng hay dầu không có chỗ thoát khí.

– Sử dụng máy móc, đồ gia dụng chạy bằng xăng trong nhà.

– Đun nấu trong nhà đóng cửa kín bằng lò than, củi.

– Cho nổ máy xe trong garage đóng cửa kín.

Nên:

– Kiểm tra thường xuyên các máy móc chạy bằng xăng hay dầu, lò sưởi, đảm bảo ống khói và ống thoát khí hoạt động tốt .

– Có máy phát hiện khí CO (CO detector).

Hình 3.1. Máy phát hiện khí CO

4. TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC

4.1. Ngộ độc cấp

4.1.1. Ngộ độc nhẹ

– Nhức đầu, thở nhanh, buồn nôn, nôn mửa, chóng mặt, hoa mắt, đau bụng, mệt mỏi.

Thường nhầm lẫn với triệu chứng của bệnh cúm, ngộ độc thức ăn, đau dạ dày...

4.1.2. Ngộ độc nặng

Gây ra những triệu chứng rối loạn tim mạch như tim đập nhanh, hạ huyết áp, loạn nhịp tim và những triệu chứng ở hệ thần kinh trung ương như mê sảng, ảo giác, chóng mặt, mất phương hướng, kích động, lú lẫn, ngất, hôn mê, co giật, suy nhược thần kinh, sau đó ngừng hô hấp và chết rất nhanh.

Những triệu chứng ít gặp hơn gồm có thiếu máu cơ tim, viêm phổi, phù phổi, nhiễm acid lactic, suy thận cấp, rối loạn thị giác.

– Nếu điều trị kịp thời, vẫn còn các di chứng về thần kinh như hội chứng Parkinson, giảm trí nhớ, rối loạn tâm thần, tê liệt thần kinh, đau tứ chi, yếu cơ, đời sống thực vật kéo dài.

– Nếu chết thì tử thi có sắc thái đặc biệt như môi đỏ, có những vết đỏ thẫm ở đùi và bụng vì máu nhiễm CO có màu đỏ tươi.

Sự liên quan giữa các triệu chúng ngộ độc cấp CO và nồng độ HbCO trong máu được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.1. Triệu chứng ngộ độc cấp CO theo nồng độ HbCO trong máu

Nồng độ HbCO (%)	Triệu chứng
5	Chưa có triệu chứng
10	Nhức đầu nhẹ, khó thở.
20	Nhức đầu âm ỉ, khó thở
30	Nhức đầu nhiều, kích ứng, mệt mỏi, hoa mắt, mất phương hướng
40 – 50	Nhức đầu dữ dội, tim đập nhanh, mê sảng, ảo giác, lú lẫn, hạ huyết áp, ngất lịm.
60 –70	Hôn mê, co giật, trụy tim mạch, trụy hô hấp
80	Ngừng hô hấp, chết rất nhanh.
> 80	Chết ngay lập tức

4.2. Ngộ độc mạn tính

– Nhức đầu liên tục, buồn nôn.

– Suy nhược.

– Trầm cảm, lú lẫn, mất trí nhớ.

5. ĐIỀU TRỊ

Nhanh chóng đưa nạn nhân ra khỏi nơi nhiễm độc.

Tăng cường hô hấp:

– Hô nhấp nhân tạo.

– Liệu pháp oxy.

Oxy 100%, hỗn hợp carbogen (95% oxy + 5% CO_2): $T_{1/2}$ giảm còn 1,5 giờ.

Oxy cao áp (100% oxy, p = 2–3 atm): được áp dụng trong trường hợp ngộ độc nặng (nồng độ HbCO > 25%), phụ nữ có thai và trẻ sơ sinh để tăng tốc độ thải trừ CO. $T_{1/2}$ giảm còn 20 – 30 phút.

Liệu pháp oxy được sử dụng cho đến khi nồng độ HbCO giảm còn < 5%.

Thay máu hoặc truyền máu, dùng thuốc trợ tim.

Điều trị hôn mê hay co giật nếu có.

Theo dõi điện tâm đồ liên tục trong vài giờ sau khi ngộ độc.

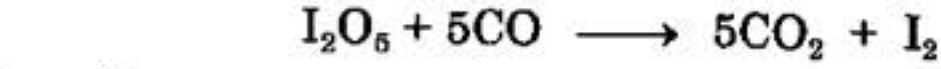
Đắp ấm và để nạn nhân yên tĩnh.

6. KIỂM NGHIỆM

6.1. Xác định CO trong không khí

– CO có độ hấp thu đặc biệt trong vùng tử ngoại và có thể phân biệt với các khí khác.

– Dựa vào phản ứng khử I_2O_5:



$$I_2O_5 + 5CO \longrightarrow 5CO_2 + I_2$$

Chuyển CO_2 thành tủa $BaCO_3$ hay chuẩn độ iod giải phóng.

– Để định lượng nhanh, người ta tẩm dung dịch I_2O_5 trong H_2SO_4 đặc vào bột silicagen và cho vào ống thuỷ tinh. Hút không khí có CO vào, iod sẽ giải phóng làm ống có màu, định lượng bằng cách so sánh với gam mẫu.

6.2. Xác định CO trong máu

6.2.1. Định tính: thực hiện trên mẫu thử và mẫu chứng (máu bình thường) là máu toàn phần, đã được xử lý chống đông bằng heparin, EDTA hay fluorid/oxalat

0,1ml máu + 2ml dung dịch NH_4OH (0,01mol/L), lắc mạnh sẽ thấy mẫu có CO có màu hồng, mẫu chứng màu xám.

6.2.2. Định lượng: Carbon monoxid có thể được phóng thích từ hemoglobin, sau đó được định lượng bằng phương pháp sắc ký khí hay có thể định lượng gián tiếp dưới dạng carboxyhemoglobin bằng phương pháp đo quang phổ.

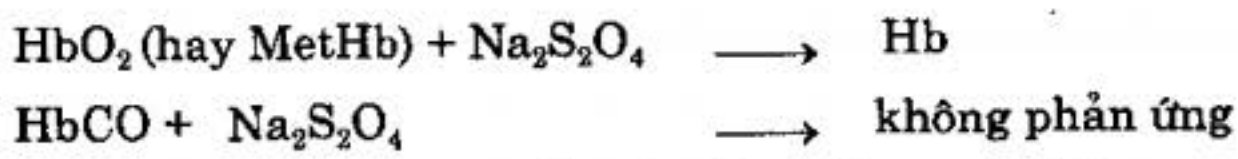
6.2.2.1. Phương pháp đo quang phổ: Dựa trên đặc tính hấp thu quang phổ đặc trưng của carboxyhemoglobin.

Nguyên tắc

Hemoglobin và các dẫn xuất của nó có dải hấp thu đặc trưng ở vùng ánh sáng khả kiến mà có thể được sử dụng để xác định nồng độ carboxy hemoglobin.

Oxyhemoglobin và carboxyhemoglobin có dải kép giống nhau trong dung dịch kiềm. Cực đại hấp thu của oxyhemoglobin là 576 – 578nm và 540 – 542nm; của carboxyhemoglobin là 568 – 572nm và 538 – 540nm. Deoxyhemoglobin có một dải

đơn rộng ở 555nm. Nếu máu pha loãng trong dung dịch kiềm yếu được xử lý với sodium hydrosulfit, oxy hemoglobin và bất kỳ methemoglobin nào hiện diện sẽ bị biến đổi thành deoxyhemobin. Carboxyhemoglobin không bị ảnh hưởng bởi cách xử lý này.



$$HbO_2 \text{ (hay MetHb)} + Na_2S_2O_4 \longrightarrow Hb$$

$$HbCO + Na_2S_2O_4 \longrightarrow \text{không phản ứng}$$

Độ hấp thu của dung dịch này được đo ở bước sóng 541nm và 555nm.

Tính tỷ số độ hấp thu A_{541}/A_{555} và nồng độ của carboxyhemoglobin được xác định từ đường cong chuẩn độ.

Phương pháp đo quang thực hiện nhanh chóng, thuận lợi, đạt yêu cầu về độ đúng và độ chính xác, nhưng chỉ áp dụng đối với mẫu có nồng độ HbCO > 3%.

6.2.2.2. Phương pháp sắc ký khí

Nguyên tắc: Máu được xử lý với kaliferricyanid, carboxyhemoglobin chuyển thành methemoglobin, CO được phóng thích vào trong pha khí. Xác định CO phóng thích bằng phương pháp sắc ký khí với cột rây phân tử và detector dẫn nhiệt.

Phương pháp sắc ký khí có độ đúng và độ chính xác cao ngay cả ở nồng độ CO thấp, nhưng lại đòi hỏi phải có trang thiết bị chuyên biệt.

NITROGEN OXID (NOx)

Nitrogen oxid tiêu biểu cho một nhóm chất khí có công thức tổng quát là NOx. Nhóm này gồm có nitric oxid hay nitrogen monoxid (NO), nitrogen dioxid (NO_2), nitrogen trioxid (N_2O_3), nitrogen tetroxid (N_2O_4), và nitrogen pentoxid (N_2O_5).

Độc nhất của nhóm này là nitric oxid và nitrogen dioxid sẽ được khảo sát trong chương này.

1. NGUỒN GỐC

Nitrogen oxid (nitric oxid và nitrogen dioxid) là những chất khí hoá học nguy hiểm thường được phóng thích từ phản ứng giữa acid nitric hay acid nitrous với các chất hữu cơ, từ sự đốt cháy nitrocellulose và các sản phẩm khác. Nitrogen oxid cũng hiện diện trong khói thải của xe cộ. Chúng cũng được tạo thành khi hạt dự trữ với nồng độ nitrit cao bị lên men trong kho dự trữ.

Trong tự nhiên, nitrogen oxid được tạo thành trong quá trình oxy hoá các hợp chất có chứa nitơ như than, dầu diesel ... Nitrogen oxid cũng được tạo thành trong quá trình hàn hồ quang điện, mạ điện, chạm khắc, cháy nổ, là thành phần của nhiên liệu tên lửa, phản ứng nitrat hoá như trong sự sản xuất chất nổ có chứa nitơ, sản xuất acid nitric. Nitrogen oxid còn là chất trung gian trong quá

trình sản xuất sơn mài, thuốc nhuộm, những hoá chất khác, là thành phần quan trọng của khói quang hoá...

2. TÍNH CHẤT

2.1. Nitrogen monoxid

Nitrogen monoxid là chất khí không màu ở nhiệt độ thường, không mùi, không gây kích ứng, ít tan trong nước.

Nitrogen monoxid bị oxy hoá nhanh trong không khí để tạo thành nitrogen dioxid, do đó sự ngộ độc nitrogen oxid chủ yếu là do nitrogen dioxid.

$$2\,NO + O_2 \longrightarrow 2\,NO_2$$

2.2. Nitrogen dioxid

Nitrogen dioxid là chất có thể ở dạng lỏng hay dạng khí có màu nâu hơi đỏ, mùi hắc đặc trưng, ít tan trong nước, có thể gây hoại tử, thấm qua phế nang. Nitrogen dioxid có độc tính mạnh hơn nitrogen monoxid.

Nitrogen oxid là các khí không thể cháy, tuy nhiên, chúng sẽ thúc đẩy sự cháy của những nhiên liệu dễ cháy.

3. ĐỘC TÍNH

3.1. Cơ chế gây độc

Nitrogen oxid huỷ hoại phổi qua 3 cơ chế:

– Biến đổi thành acid nitric và acid nitrous ở đường khí ngoại biên, phá huỷ vài loại tế bào chức năng và cấu trúc của phổi.

– Khởi đầu quá trình tạo thành các gốc tự do gây oxy hoá protein, peroxid hoá lipid làm huỷ hoại màng tế bào.

– Làm giảm đề kháng đối với sự nhiễm trùng do thay đổi chức năng miễn dịch của đại thực bào.

Ngoài ra, nitrogen oxid có thể oxy hoá Hb thành methemoglobin.

Ngộ độc nitrogen oxid có thể gây phù phổi, viêm phổi, viêm phế quản, khí thũng, tạo methemoglobin. Ho, thở nhanh, khó thở, nhịp tim nhanh, thiếu oxy mô. Những người nhạy cảm đặc biệt với nitrogen oxid gồm có người bị hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh tim.

Hầu hết các nitrogen oxid ở nồng độ cao là những chất kích ứng da, mắt, và đường hô hấp. Những triệu chứng ban đầu về hô hấp có thể nhẹ, nhưng sự viêm phổi tiến triển có thể xảy ra sau vài giờ đến vài ngày.

Nitrogen dioxid là chất gây hoại tử, có độc tính mạnh hơn nitrogen monoxid.

Nitrogen monoxid là chất gây methemoglobin nhanh và mạnh.

Con đường chủ yếu của sự ngộ độc nitrogen oxid là đường hô hấp. Nhưng dù cho tiếp xúc bằng bất kỳ đường nào cũng có thể gây tác động trên toàn thân.

3.2. Liều độc

Theo ACGIH:

Nồng độ tiếp xúc giới hạn tại nơi làm việc:

– Nitric oxid (NO): 25 ppm (31mg/m^3),

– Nitrogen dioxid (NO_2): 3 ppm (5,6mg/m^3).

Nồng độ nguy hiểm ngay:

– Nitric oxid (NO): 100 ppm

– Nitrogen dioxid (NO_2): 20 ppm.

4. TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC

4.1. Ngộ độc cấp

Có thể có những triệu chứng tức thời khi ngộ độc nitrogen oxid như ho, mệt mỏi, buồn nôn, khản tiếng, nhức đầu, đau bụng, khó thở. Thời kỳ không triệu chứng khoảng 3 – 30 giờ trước khi chuyển sang biến chứng phù phổi với các triệu chứng như bồn chồn, rối loạn tâm thần, hôn mê, bất tỉnh.

Hệ hô hấp

– Ở nồng độ thấp, CO_2 chỉ gây kích ứng nhẹ đường hô hấp trên do khó tan trong nước, có thể gây thở hơi nhanh, ho. Sau vài giờ đến vài ngày, có thể tiến triển sang viêm phổi với các triệu chứng ho dữ dội, nhịp thở nhanh, giảm oxy huyết hay co thắt phế quản và phù phổi. Sự tiến triển này có thể xảy ra nhanh hơn khi ngộ độc ở liều cao.

– Ở nồng độ cao sẽ gây kích ứng mạnh đường hô hấp, trước tiên là ở đường hô hấp dưới gây bỏng, co thắt, phù mô ở cổ họng. Nạn nhân thấy khó chịu, yếu, sốt, ớn lạnh, thở gấp, ho kèm theo đau ngực, chảy máu phổi hay phế quản, da xanh và trụy hô hấp, có thể tắc nghẽn đường hô hấp trên. Sự tắc nghẽn phế quản có thể kéo dài nhiều ngày sau khi bị ngộ độc nặng và gây tử vong.

Hệ tim mạch

Mạch yếu và nhanh, ngực sung huyết, trụy tim mạch.

Hệ tiêu hoá

Khi uống phải nitrogen oxid dạng lỏng sẽ gây kích ứng hay đốt cháy đường tiêu hoá.

Máu

Ngộ độc liều cao có thể biến đổi Fe^{2+} thành Fe^{3+} với tác động của nitrogen monoxid gây methemoglobin và làm giảm khả năng vận chuyển oxy.

Da

Nitrogen oxid nồng độ cao gây kích ứng da và hoại tử. Da ẩm ướt tiếp xúc với nitrogen dioxid dạng lỏng hay dạng hơi ở nồng độ cao có thể tạo thành acid nitric gây bỏng da. Acid nitric cũng có thể làm da có màu vàng hay huỷ hoại men răng.

Thị giác

Tiếp xúc với nồng độ tương đối cao có thể gây kích ứng mắt và viêm.

Nitrogen dioxid dạng lỏng có thể gây bỏng mắt sau khi tiếp xúc. Dạng khí với nồng độ cao gây kích ứng và sau khi tiếp xúc lâu dài có thể bị mờ mắt hay mù mắt.

4.2. Ngộ độc mạn tính

Ngộ độc mạn tính nitrogen oxid gây nguy cơ nhiễm trùng hô hấp ở trẻ em. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có thể xảy ra do phế quản bị huỷ hoại.

5. ĐIỀU TRỊ

– Không có antidot cho ngộ độc nitrogen oxid. Điều trị chủ yếu là trợ hô hấp và trợ tim mạch.

– Cung cấp oxy và dùng thuốc để giúp cho sự hô hấp dễ dàng hơn.

– Xanh methylen có thể sử dụng để điều trị methemoglobin khi nạn nhân có dấu hiệu thiếu oxy mô hay có nồng độ methemoglobin > 30%, chất này không có tác dụng đối với bệnh nhân bị thiếu enzym G6PD và có thể gây huyết tán. Liều dùng là 1 – 2mg/kg thể trọng (0,1 – 0,2ml dung dịch 1 ‰/kg thể trọng) tiêm tĩnh mạch. Liều khởi đầu không > 7mg/kg.

– Rửa vùng da bị nhiễm hay mắt ngay với nước hay nước muối liên tục trong ít nhất 20 phút.

– Nếu nạn nhân uống phải dung dịch nitrogen oxid, không gây nôn, không cho uống than hoạt vì có thể làm mờ đèn nội soi (để kiểm tra đường tiêu hoá bị kích ứng hay bỏng), cho uống nhiều nước hay sữa.

– Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của sự tắc nghẽn đường hô hấp trên, có thể luồn ống vào khí quản và hỗ trợ thông khí nếu cần.

– Cung cấp oxy bổ sung. Theo dõi những nạn nhân có triệu chứng trong ít nhất 24 giờ.

– Điều trị viêm phổi và phù phổi nếu có (có thể dùng corticosteroid).

6. CHẨN ĐOÁN

– Thường dựa vào lịch sử ngộ độc, nếu biết rõ.

– NO và NO_2 được chuyển hoá thành nitrit (NO^{2-}) và nitrat (NO^{3-}) và bài xuất ra nước tiểu. Do đó, đo nồng độ của các chất chuyển hoá này trong nước tiểu có thể giúp xác định sự ngộ độc.

– Ngoài ra, có thể đo oxy hay khí động mạch, nồng độ methemoglobin, chụp X quang và kiểm tra chức năng của phổi.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Phương pháp có độ nhạy và độ chính xác cao để định lượng CO trong máu là:

   a) Phương pháp Nicloux

   b) Phương pháp sắc ký khí

   c) Phương pháp đo quang phổ

   d) Một phương pháp khác

2. Chất độc kích thích niêm mạc đường hô hấp, có thể gây phù phổi cấp là:

   a) HCN

   b) CO

   c) NO_2

   d) Hg

Chọn tập hợp câu trả lời đúng trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

3. Tính chất của khí CO:

   a) Không màu

   b) Không mùi

   c) Bị hấp phụ bởi than hoạt

   d) Không gây kích ứng

4. Điều trị ngộ độc NO_2:

   a) Thở oxy

   b) Hô hấp nhân tạo

   c) Khử MetHb với xanh methylen

   d) Dùng corticosteroid

Trả lời đúng sai cho các câu hỏi sau bằng cách đánh dấu (X) vào cột Đ (cho các câu đúng), vào cột S (cho các câu sai)

STT	Nội dung	Đ	S
5	Liệu pháp oxy cao áp (100% oxy, p = 2 – 3atm) được áp dụng trong trường hợp ngộ độc nặng (nồng độ HbCO > 25%) để tăng tốc độ thải trừ CO.		
6	Nitrogen oxid khởi đầu quá trình tạo thành các gốc tự do gây oxy hoá protein, peroxid hoá lipid làm huỷ hoại màng tế bào phổi có thể dẫn đến phù phổi.		

Điền từ hoặc cụm từ thích hợp vào chỗ trống trong các câu sau

7. Cơ quan nhạy cảm với sự thiếu máu cục bộ nên bị ảnh hưởng nghiêm trọng nhất khi ngộ độc khí CO là .....
8. Nitrogen oxid có thể gây methemoglobin nhanh và mạnh là .....

Trả lời vắn tắt các câu hỏi sau đây

9. Trình bày cơ chế gây độc của carbon monoxid.
10. Mô tả triệu chứng ngộ độc cấp nitrogen oxid.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. R.J Flanagan, R.A. Braithwaite, S.S. Brown, B. Widdop, F.A. de Wolff, *Basic analytical toxicology*, WHO, 1995.
2. Margaret – Ann Armour, *Hazardous laboratory chemicals disposal guide*, 2nd edition, Lewis Publishers, 1996.
3. Ernest Hodgson, Patricia E.Levi, *A Texbook of Modern Toxicology*, 2nd edition, McGraw–Hill Companies, 2000.
4. Kent R.Olson, *Poisoning and drug overdose,* Mc Graw Hill Lange, 2007.

Chương 4

CÁC CHẤT ĐỘC VÔ CƠ

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được nguồn gốc và tính chất của các độc chất vô cơ được phân lập bằng phương pháp vô cơ hóa (kim loại nặng) và phân lập bằng phương pháp thẩm tích (acid mạnh và kiềm mạnh).*
2. *Nêu được độc tính, hoàn cảnh gây độc và biện pháp đề phòng sự ngộ độc của một số kim loại nặng, acid mạnh và kiềm ăn da.*
3. *Mô tả được các triệu chứng ngộ độc và cho biết các phương pháp chẩn đoán cũng như điều trị sự ngộ độc các chất độc vô cơ này.*
4. *Trình bày được các phương pháp kiểm nghiệm các chất độc này.*

A. CHẤT ĐỘC ĐƯỢC PHÂN LẬP BẰNG PHƯƠNG PHÁP VÔ CƠ HOÁ: KIM LOẠI NẶNG

CHÌ (Pb)

1. ĐẠI CƯƠNG

Chì là một kim loại mềm, không có giá trị sinh học, màu xám, dễ dát mỏng. Chì và các hợp chất của chì được ứng dụng rộng rãi trong nhiều ngành công nghiệp khác nhau:

– Hợp kim dùng trong kỹ nghệ: luyện quặng, hàn, pin, bình acquy, chế tạo các hợp kim (thép, thiếc, đồng, thau).

– Chì oxid (Pb_3O_4), chì carbonat ($PbCO_3$), chì cromat ($PbCrO_4$), chì sulfur (PbS) dùng trong kỹ nghệ chế tạo sơn, tạo lớp màu trên mặt đồ gốm.

– Chì nitrat [$Pb(NO_3)_2$] dùng để chế tạo diêm, thuốc nổ.

– Chì silicat dùng trong kỹ nghệ thuỷ tinh, làm men sứ.

– Chì tetraetyl [$Pb(C_2H_5)_4$] dùng trong kỹ nghệ xăng dầu.

– Một số thuốc cổ truyền có thể chứa các muối chì (ví dụ: Azarcon và Greta).

Chì được dùng rộng rãi trong sinh hoạt nên rất dễ gây ngộ độc. Đường tiếp xúc có thể là không khí, đất, nước, thực phẩm.

Chì có thể được hấp thu qua hệ thống tiêu hoá, hệ thống hô hấp và da, phân bố chủ yếu vào máu, gan, thận, xương, qua được nhau thai và hàng rào máu não.

Chì tích lũy trong gan, thận, mô mỡ.

2. ĐỘC TÍNH

2.1. Cơ chế gây độc

Chì và các muối chì đều rất độc, độc tính của nó rất phức tạp.

– Chì ức chế enzym do sự kết hợp với nhóm thiol (–SH), và tương tác với các cation chủ yếu (Ca^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{2+}), do đó có thể ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp hem, phóng thích chất dẫn truyền thần kinh và chuyển hoá nucleotid. Chì còn ức chế quá trình oxy hoá glucose tạo năng lượng (nếu hàm lượng trong máu > 0,3ppm).

– Cơ quan bị ảnh hưởng chủ yếu là hệ thống tạo máu, hệ thống thần kinh, thận và hệ thống sinh sản.

2.2. Liều độc

Chì vô cơ: có thể hấp thu qua hệ thống tiêu hoá, hệ thống hô hấp và da.

– Đường hô hấp:

Nồng độ cho phép tại nơi làm việc: ≤ 0,05mg/ m^3

Nồng độ gây độc: 700mg/m^3 không khí.

(Theo OSHA: The Occupational Safety and Health Administration)

– Đường tiêu hoá:

Liều độc: Chì acetat 1g, chì carbonat 2 – 4g.

Liều gây chết: 10g muối tan (đối với người lớn).

Ngộ độc trường diễn: 1mg chì/ngày, trong thời gian dài.

Nồng độ chì tối đa cho phép có trong nước uống là 20 ppb.

(Theo EPA:The United States Environmental Protection Agency).

Chì hữu cơ: có thể hấp thu nhanh chóng qua phổi và da gây kích ứng.

– Nồng độ cho phép tại nơi làm việc của chì tetraetyl là 0,075mg/m^3, nồng độ gây độc là 40mg/m^3.

3. NGUYÊN NHÂN GÂY NGỘ ĐỘC

3.1. Do cố ý

Đầu độc rất hiếm vì chì và các hợp chất của nó có mùi vị rất khó chịu và gây ói mửa. Muối chì có thể được dùng để phá thai gây nhiều nguy hiểm.

3.2. Do tai biến

– Dùng quá liều các thuốc có chì.

– Ăn thức ăn đựng trong hộp bằng thiếc có pha chì, dụng cụ nấu ăn, ống nước, chai đựng thuốc bằng thuỷ tinh có chì.

– Trẻ em mút đồ chơi bằng chì hay sơn có chì.

– Bụi chì thôi ra từ tường nhà sơn bằng sơn có pha chì.

3.3. Do nghề nghiệp

Thường gây ngộ độc chì trường diễn do:

– Hít phải hơi chì, bụi chì và các hợp chất của nó trong các nhà máy sản xuất sơn, bình acquy, mạ kim loại, đúc chữ trong kỹ nghệ in...

– Công nhân tiếp xúc với xăng dầu có chì.

4. TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC

4.1. Ngộ độc cấp hay bán cấp

– Thể chất: mệt mỏi, khó chịu, kích ứng, biếng ăn, mất ngủ, sụt cân,

– Hệ tiêu hoá: rối loạn tiêu hoá, đau thượng vị từng cơn (cơn đau bụng chì), buồn nôn, tiêu chảy ra phân màu đen sau đó bị táo bón.

– Hệ thần kinh trung ương: nhức đầu, kích ứng mạnh, mê sảng, co giật, hôn mê. Trẻ em bị ảnh hưởng nhiều hơn người lớn vì có hệ thần kinh đang phát triển. Ngay cả khi tiếp xúc ở nồng độ thấp cũng thể hiện những triệu chứng như hiếu động, kém tập trung, thiểu năng tinh thần, giảm thị lực. Ở nồng độ cao có thể gây những tổn thương trên não. Chì huỷ hoại mao mạch và động mạch dẫn đến phù não và thoái hoá thần kinh với các triệu chứng như ngơ ngẩn, mê sảng, co giật, hôn mê.

– Hệ thần kinh vận động: gây yếu cơ duỗi, viêm khớp, đau cơ, rối loạn phối hợp vận động cơ.

– Hệ thống tạo máu: gây thiếu máu.

– Hệ thống sinh sản: Chì tích lũy gây thoái hoá tinh hoàn, giảm sự sản sinh tinh trùng ở nam giới, phụ nữ có thể bị sẩy thai hay sinh non, trẻ sinh ra có trọng lượng thấp.

– Hệ tiết niệu: rối loạn chức năng của ống thận, viêm thận, xơ hoá tế bào kẽ, tiểu ít hay bí tiểu, tăng urê huyết.

4.2. Ngộ độc mạn tính

Do hít phải hơi chì, bụi chì, xăng có pha chì hay tiếp xúc với chất có chứa chì trong thời gian dài.

Đầu tiên xuất hiện viền xanh ở nướu (blue gum line), hơi thở hôi thối, đau bụng, thiếu máu, mệt mỏi, suy nhược, nước da xanh tái. Nếu không điều trị sẽ gây viêm thận mãn, rối loạn thần kinh, co giật, tê liệt các chi. Hồng cầu giảm, xuất hiện hồng cầu – hạt kiềm trong máu và porphyrin trong nước tiểu.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Loại chất độc ra khỏi cơ thể

– Gây nôn, rửa dạ dày bằng dung dịch Na_2SO_4 hay $MgSO_4$ để kết tủa chì.

– Uống than hoạt.

– Tẩy xổ nhẹ hay thụt tháo.

5.2. Thuốc đặc trị và antidote

Dùng các chất tạo chelate để làm giảm nồng độ chì trong máu và tăng sự bài tiết ra nước tiểu:

– **Calcium EDTA**: thường được sử dụng ở người có tổn thương não hay có nồng độ chì trong máu cao (>100mg/dL) với liều 30mg/kg, chia 2 – 3 lần tiêm bắp hay tiêm truyền tĩnh mạch chậm, liên tục trong 5 ngày.

– **BAL (British Anti-Lewiste, Dimercaprol):** Có thể dùng để điều trị khởi đầu ở người có tổn thương não hay có nồng độ chì trong máu cao với liều 4 – 5mg/kg tiêm bắp sâu 4 – 6 lần trong 3 – 5 ngày; sau 4 giờ kết hợp thêm với Ca EDTA.

– **DMSA (2,3-Dimercapto succinic acid, SUCCIMER):** dùng cho người có triệu chứng ngộ độc chì, nhưng chưa có tổn thương trên não với liều 10mg/kg uống ngày 3 lần trong 5 ngày và tiếp theo ngày 2 lần trong 2 tuần. Ngoài ra, trong trường hợp này có thể điều trị bằng calcium EDTA nếu có những triệu chứng nghiêm trọng trên hệ tiêu hoá.

5.3. Điều trị triệu chứng

– Điều trị động kinh hay hôn mê (nếu có).

– Nếu áp suất nội sọ tăng, có thể dùng corticosteroid (dexamethasone 10mg tiêm tĩnh mạch) hay mannitol (1 – 2g/kg tiêm tĩnh mạch).

6. ĐỀ PHÒNG NGỘ ĐỘC TRƯỜNG DIỄN

– Cải thiện điều kiện làm việc để tránh nhiễm bụi chì và hợp chất của nó.

– Kiểm tra sức khoẻ định kỳ cho công nhân tiếp xúc với chì 6 tháng một lần: định lượng chì trong máu và nước tiểu, định lượng urê và tìm hồng cầu hạt kiềm trong máu.

– Tiêu chuẩn Việt Nam 1995 (TCVN – 1995) quy định giới hạn chì trong nước ngầm là 0,05mg/l và nước thải công nghiệp là 0,1mg/l.

7. CHẨN ĐOÁN

Định lượng chì trong máu là biện pháp hữu hiệu để kết luận ngộ độc chì.

Bình thường, nồng độ chì trong máu < 10μg/dL.

10μg – 25μg/dL: chưa thể hiện triệu chứng ngộ độc.

25μg – 60μg/dL: nhức đầu, kích ứng, tập trung khó, phản ứng chậm và các tác động trên hệ thần kinh khác; có thể bị thiếu máu.

60μg – 80μg/dL: bắt đầu tác động trên hệ tiêu hoá và thận.

> 80μg/dL: cơn đau bụng chì, tổn thương thận.

> 100μg/dL: thường có tổn thương não và thần kinh.

8. KIỂM NGHIỆM

8.1. Xử lý mẫu

– Trong không khí: Hút không khí có bụi chì vào HNO_3 rồi dùng phản ứng nhạy như phản ứng với dithizon để định tính và định lượng.

– Trong phủ tạng, máu và nước tiểu: Tủa $PbSO_4$ được tạo thành sau khi vô cơ hoá bằng hỗn hợp sulfonitric được hoà tan trong amoni acetat nóng sẽ chuyển thành Pb^{2+}, tiến hành định tính và định lượng.

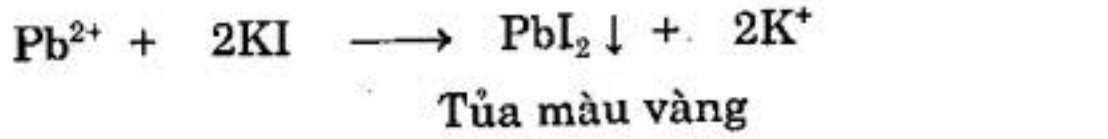
8.2. Định tính

– **Phản ứng với dithizon:** tạo dithizonat chì, chiết xuất bằng carbon tetraclorur (CCl_4) ở pH = 7 – 10, nếu có Pb, lớp dung môi sẽ có màu đỏ tía:

$$Pb(CH_3COO)_2 + 2HDz \longrightarrow Pb(Dz)_2 + 2\,CH_3COOH$$

Phản ứng này có độ nhạy cao (0,05μg Pb/ml) và đặc hiệu với Pb.

– **Phản ứng với dung dịch KI:**

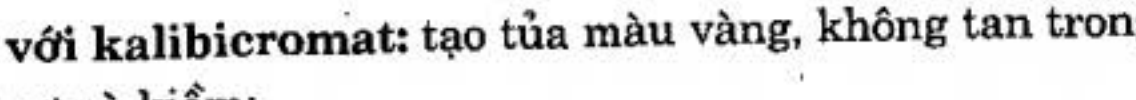


$$Pb^{2+} + 2KI \longrightarrow PbI_2\downarrow + 2K^+$$

Tủa màu vàng

Thêm nước, đun nóng → PbI_2 hoà tan tạo thành dung dịch màu vàng, để nguội, kết tinh trở lại cho những tinh thể màu vàng óng ánh.

– **Phản ứng với kalibicromat:** tạo tủa màu vàng, không tan trong acid acetic, tan trong acid vô cơ và kiềm:



$$2Pb(CH_3COO)_2 + K_2Cr_2O_7 + H_2O \longrightarrow 2CH_3COOK + 2PbCrO_4\downarrow + 2CH_3COOH$$

8.3. Định lượng

– *Phương pháp chiết đo quang với dithizon:*

Tạo dithizonat chì ở pH = 7 – 10, chiết bằng cloroform, rửa dịch chiết bằng dung dịch KCN/NH_4OH. Đo mật độ quang của dịch chiết ở bước sóng 520nm. Tính hàm lượng Pb theo đồ thị chuẩn. Độ nhạy của phương pháp: 10μg/g.

– *Phương pháp dicromat – iod:*

Cho dung dịch Pb^{2+} tác dụng với một lượng thừa dung dịch kalidicromat chuẩn. Định lượng kalidicromat dư bằng phương pháp đo iod.

Phương pháp này được áp dụng khi hàm lượng chì tương đối lớn

(2 – 100mg/100g mẫu thử).

– *Phương pháp complexon:* Định lượng Pb^{2+} bằng lượng thừa dung dịch complexon (III) 0,01N trong dung dịch đệm amoniac. Complexon (III) thừa được chuẩn độ bằng dung dịch kẽm clorur với chỉ thị đen ecriocrom T.

8.4. Nhận định kết quả kiểm nghiệm

– Trong ngộ độc cấp, thường tìm thấy lượng lớn chì ở đường tiêu hoá.

– Dựa vào kết quả định lượng chì trong máu và nước tiểu để chẩn đoán ngộ độc chì trường diễn, cần chú ý đến lượng chì có tự nhiên trong cơ thể.

Nồng độ bình thường của chì trong máu là 0,06mg/100ml, trong nước tiểu 24 giờ là 0,08mg.

ARSEN (As)

1. ĐẠI CƯƠNG

Từ lâu, arsen đã được xem là một chất độc nguy hiểm và gây ô nhiễm môi trường. Nhiều hợp chất arsen vô cơ và hữu cơ được sử dụng trong những sản phẩm thương mại và kỹ nghệ khác nhau như chất bảo quản gỗ, thuốc trừ sâu, diệt cỏ, diệt côn trùng, sản xuất thuỷ tinh, chất bán dẫn, là sản phẩm phụ trong sự nóng chảy của chì và đồng. Hợp chất arsen cũng được sử dụng trong một số chế phẩm thuốc thú y, thuốc cổ truyền, thuốc bổ. Arsen còn có trong nước ngầm nên sự hiện diện của arsen trong nước uống cũng là một vấn đề đang được quan tâm.

Arsen và các hợp chất arsen thăng hoa ở nhiệt độ cao và áp suất không khí biến đổi trực tiếp thành dạng khí.

Muối As dễ tan trong nước, hấp thu nhanh qua niêm mạc đường tiêu hoá, tích lũy ở nhiều tổ chức, đặc biệt ở lông, tóc và móng.Thải trừ chậm qua ruột và thận.

Hợp chất arsen có thể ở dạng vô cơ hay hữu cơ có hoá trị 3 hay 5.

1.1. Arsen vô cơ

– Arsen nguyên tố: là kim loại màu xám, ở thể tinh khiết không độc, nhưng khi đun nóng trong không khí, arsen bị oxy hoá thành arsen trioxid (As_2O_3) rất độc.

– Arsen trioxid (As_2O_3): còn gọi là arsen trắng, thạch tín, nhân ngôn là những tinh thể không màu, không mùi, rất độc. Khi đun nóng không chảy mà bay hơi, tan chậm trong nước.

– Arsen pentaoxid (As_2O_5) khi hút ẩm dễ tan trong nước tạo thành dạng acid tương ứng (H_3AsO_4).

– Arsenit là muối của acid arsenơ (H_3AsO_3) như natri arsenit, kali arsenit có trong thuốc diệt cỏ; đồng arsenit, đồng aceto arsenit dùng trong kỹ nghệ nhuộm giấy.

– Arsenat là muối của acid arsennic (H_3AsO_4), được dùng trong các thuốc bảo vệ thực vật (Natri arsenat, calci arsenat, chì arsenat), phẩm màu (đồng arsenat).

– Arsen sulfur (As_2S_3, As_2S_5): Dùng trong kỹ nghệ sơn, in, thuốc nhuộm.

– Hydro arsenur hay arsin (H_3As): là chất khí rất độc, mùi tỏi, thường gặp trong sản xuất công nghiệp.

1.2. Arsen hữu cơ

Cũng được sử dụng trong nhiều lĩnh vực:

– Sản xuất chất độc hoá học trong chiến tranh thế giới lần I.

– Sản xuất thuốc trừ sâu ít độc hơn các hợp chất arsen vô cơ: Monosodium ethylarsenat (MSMA) hay disodium ethylarsenat (DSMA)

– Thuốc trị bệnh giang mai như stovarsol, sulfarseno, acetylacsan... nhưng hiện nay ít dùng vì độc.

2. ĐỘC TÍNH

Độc tính của hợp chất arsen thay đổi đáng kể phụ thuộc vào hoá trị, trạng thái vật lý, độ tan và chủng loại của động vật bị nhiễm độc.

Hợp chất arsen vô cơ: Arsen có hoá trị 3 (As^{3+}) độc gấp 2 – 10 lần so với arsen hoá trị 5 (As^{5+}).

Arsen hữu cơ ít độc hơn so với hợp chất arsen vô cơ.

Bụi arsen vô cơ như arsen trioxid gây kích ứng mắt, da, màng nhầy, hệ thống tiêu hoá và hệ thống hô hấp, rối loạn thần kinh ngoại vi, tổn thương tim, gan.

Sự ngộ độc toàn thân có thể xảy ra sau khi hấp thu qua đường da.

Arsen còn là chất có thể gây ung thư ở người. Mặc dù các hợp chất arsen ít tan (ví dụ gallium arsenit, calcium arsenat, hay arsen nguyên tố) có độc tính cấp thể hiện chậm, chúng có thể tích lũy trong phổi và có thể gia tăng nguy cơ ung thư.

2.1. Cơ chế gây độc

Arsen và các hợp chất arsen ức chế enzym qua sự tương tác với nhóm thiol (–SH) của enzym (arsen hoá trị 3) hay thay thế phosphat (arsen hoá trị 5).

2.2. Liều độc

– Liều độc khó xác định chính xác vì phần lớn chất độc bị nôn ra ngoài.

– Liều gây chết của As_2O_3 được ước lượng vào khoảng 2mg/kg.

– Tiếp xúc nhiều lần lặp lại với liều 20 – 60μg/kg/ngày có thể gây các triệu chứng ngộ độc mạn tính.

– Liều độc của các hợp chất As hữu cơ thường cao hơn.

– Liều độc thay đổi theo khả năng dung nhận của từng người.

Giới hạn cho phép

Giới hạn của arsen trong nước uống là 0,01mg/L (theo WHO).

Lượng arsen đưa vào cơ thể hàng ngày không được vượt quá 0,002mg/kg; Arsen có trong nước bề mặt không được > 0,01mg/l (theo Uỷ ban hỗn hợp FAO – OMS).

Giới hạn arsen trong nước ngầm là 0,05mg/L, trong nước thải công nghiệp là 0,1mg/L (theo TCVN 95).

3. NGUYÊN NHÂN GÂY NGỘ ĐỘC

3.1. Do đầu độc

Thường xảy ra vì arsen rất độc, không mùi vị, có thể gây ngộ độc trường diễn do đào thải rất chậm, dẫn đến những triệu chứng nặng và chết sau khi uống liên tục những liều rất nhỏ. Tuy nhiên, hiện nay người ta có thể phát hiện những trường hợp đầu độc bằng arsen qua xét nghiệm hoá học và khai quật tử thi.

3.2. Do tự tử: bằng thuốc trừ sâu.

3.3. Do tai biến

– Ăn rau quả còn giữ lại các muối arsen trong thuốc trừ sâu, diệt cỏ.

– Dùng trong thời gian kéo dài hay quá liều các thuốc có chứa arsen.

3.4. Do nghề nghiệp

Công nhân làm việc trong các mỏ khai thác arsen, nhà máy có liên quan đến arsen.

3.5. Do ô nhiễm môi trường: nước ngầm bị nhiễm arsen.

4. TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC

4.1. Ngộ độc cấp

– Tác động trên hệ tiêu hoá:

Những triệu chứng nghiêm trọng xảy ra trên đường tiêu hoá sau 30 phút đến 2 giờ gồm có rát bỏng thực quản, buồn nôn, nôn mửa, đau bụng dữ dội, đi tiêu ra máu và nước, viêm đường tiêu hoá xuất huyết. Trường hợp ngộ độc quá nặng có thể dẫn đến viêm dạ dày, hạ huyết áp, sốc và tử vong.

– Tác động trên tim phổi: cơ tim sung huyết, phù phổi, nhịp tim nhanh, chết do trụy tim mạch sau 24 giờ.

– Tác động trên hệ thần kinh: mê sảng, co giật, hôn mê, suy nhược và tê liệt, phù não.

– Tác động trên hệ tiết niệu: suy thận, bí tiểu.

4.2. Ngộ độc mạn tính

Ngộ độc mạn tính có những triệu chứng không đặc hiệu như:

– Bị rối loạn tiêu hoá liên tục, đau bụng, mệt mỏi, khó chịu, viêm dạ dày, suy nhược.

– Giảm bạch cầu, thiếu máu, tăng transaminase gan, suy thận.

– Viêm thần kinh ngoại vi, liệt các đầu chi, rụng tóc.

– Rối loạn sắc tố da, đen da (melanodermie), xuất hiện các mảng dày sừng (hyperkeratoses), viêm da kiểu eczema, hoại tử chân.

– Ung thư: Ngộ độc mạn tính có thể gây ung thư phổi, gan, thận, bàng quang, hạch bạch huyết... sau nhiều năm phơi nhiễm.

Đen da

Loét da, dày sừng

Hình 4.1. Các triệu chứng trên da do ngộ độc arsen

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Ngộ độc cấp

– Gây nôn bằng ipeca hay rửa dạ dày với nước lòng trắng trứng.

– Cho uống than hoạt (than hoạt có ái lực tương đối yếu với muối arsen vô cơ).

– Trung hoà chất độc bằng các chất giải độc như dung dịch có sulfur, muối Fe^{3+}, MgO.

Thuốc đặc trị và antidote

– BAL (Dimercaprol) với liều 5mg/kg tiêm bắp cách 4 – 6 giờ. Tác động giải độc arsen của BAL đã được chứng minh ở thú vật khi được dùng ngay sau khi ngộ độc.

– Dimercaptosuccinic acid (DMSA, succimer) dùng bằng đường uống. Thuốc được sử dụng sau khi nạn nhân đã ổn định hay ở bệnh nhân bị ngộ độc mạn tính.

– Chữa triệu chứng: bù nước và chất điện giải bằng cách uống oresol, tiêm truyền các dung dịch glucose và natri. Điều trị hôn mê, sốc, loạn nhịp tim nếu có.

– Gia tăng sự thải trừ: Sự thẩm tích máu cần thiết đối với người ngộ độc có kèm theo suy thận.

5.2. Ngộ độc mạn tính

Chữa các triệu chứng như uống thuốc trợ tim, lợi tiểu, kết hợp với phương pháp vật lý trị liệu.

6. CHẨN ĐOÁN

Thường dựa vào lịch sử ngộ độc kết hợp với các triệu chứng điển hình. Một người bị nghi ngờ ngộ độc cấp arsen khi đột ngột bị đau bụng dữ dội, nôn mửa, tiêu chảy ra nước và máu, hạ huyết áp. Đôi khi hơi thở có mùi tỏi, một vài hợp chất arsenit, đặc biệt các chất có độ tan thấp có thể nhìn thấy trên phim X quang bụng.

Có thể làm xét nghiệm tìm arsen trong mẫu máu, nước tiểu, tóc và móng.

Nồng độ bình thường của arsen trong máu toàn phần < 3 μg/dL.

Nồng độ bình thường của arsen trong tóc và móng < 1 ppm.

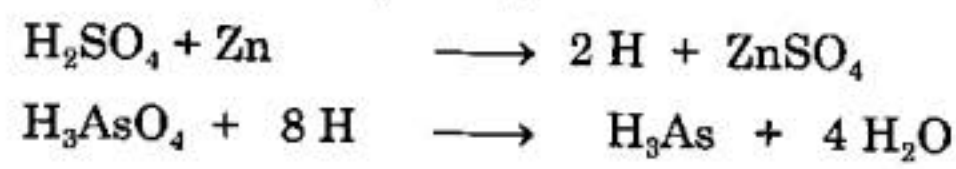
7. KIỂM NGHIỆM

Vô cơ hoá mẫu bằng hỗn hợp sulfonitric. Dùng dịch vô cơ hoá để xác định arsen.

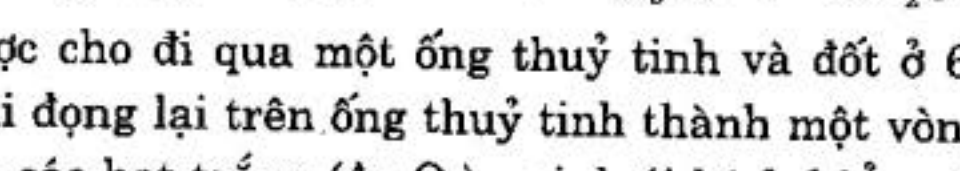
7.1. Phương pháp Marsh

7.1.1. Nguyên tắc

Khử hợp chất arsen hoá trị cao bằng hydro mới sinh (tạo thành do phản ứng giữa H_2SO_4 loãng và kẽm) thành H_3As bay lên:



$$H_2SO_4 + Zn \longrightarrow 2H + ZnSO_4$$



$$H_3AsO_4 + 8H \longrightarrow H_3As + 4H_2O$$

Khí H_3As được cho đi qua một ống thuỷ tinh và đốt ở 600°C, sẽ phân huỷ thành As kim loại đọng lại trên ống thuỷ tinh thành một vòng đen óng ánh. Đốt nhẹ, sẽ xuất hiện các hạt trắng (As_2O_3), soi dưới kính hiển vi để thấy hình dạng đặc biệt của tinh thể As_2O_3.

Để định lượng, người ta đốt các lượng hợp chất arsen khác nhau trong ống Marsh, hàn lại và dùng làm chuẩn để so sánh với ống thử.

7.1.2. Ưu khuyết điểm

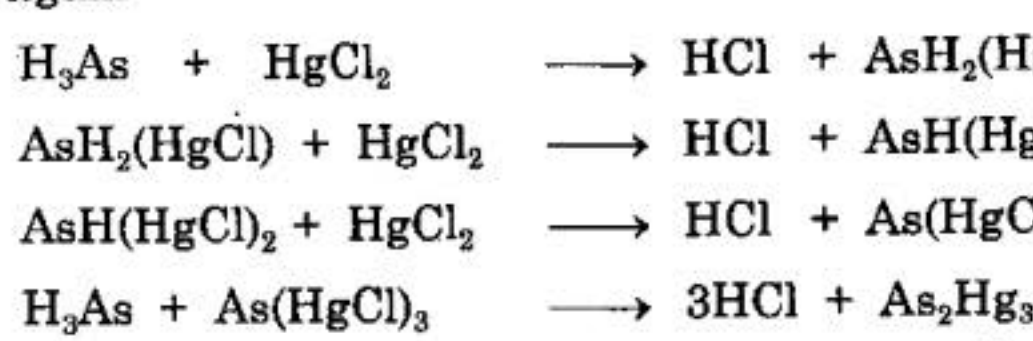
Phương pháp này có độ nhạy cao (1μg/dung dịch), rất đặc hiệu, tuy nhiên có nhược điểm là tốn nhiều thời gian.

7.2. Phương pháp Cribier

7.2.1. Nguyên tắc

Phương pháp này cũng dựa trên nguyên tắc của phản ứng khử hợp chất arsen hoá trị cao bằng hydro mới sinh tạo thành khí H_3As. Khí này tác dụng với

giấy tẩm $HgCl_2$ hay $HgBr_2$ cho hợp chất màu vàng cam hay nâu do tạo thành hợp chất arseniơ thuỷ ngân:



$$H_3As + HgCl_2 \longrightarrow HCl + AsH_2(HgCl)$$
$$AsH_2(HgCl) + HgCl_2 \longrightarrow HCl + AsH(HgCl)_2$$
$$AsH(HgCl)_2 + HgCl_2 \longrightarrow HCl + As(HgCl)_3$$
$$H_3As + As(HgCl)_3 \longrightarrow 3HCl + As_2Hg_3$$

Để định lượng, làm gam mẫu trong cùng điều kiện với mẫu thử, nhúng các dải giấy tẩm $HgCl_2$ đã tạo màu nâu với arsen vào dung dịch KI 10% để cố định màu. Sau đó, so sánh độ dài của giấy có màu ở mẫu thử với gam mẫu.

7.2.2. Ưu khuyết điểm

Phương pháp có độ nhạy cao (1μg/dung dịch), tốn ít thời gian. Tuy nhiên phản ứng không đặc hiệu vì H_2S và H_3P cũng cho màu vàng với giấy tẩm $HgCl_2$.

7.3. Nhận định kết quả kiểm nghiệm

Khi đánh giá kết quả kiểm nghiệm arsen, cần chú ý tới các thành phần tự nhiên của arsen trong mẫu thử. Lượng arsen trong toàn bộ phủ tạng người lớn khoảng 0,3mg. Nếu tìm thấy vài cg trong toàn bộ phủ tạng thì có thể kết luận bị ngộ độc arsen. Nếu chỉ tìm thấy vài mg thì cần xem bệnh nhân có uống thuốc chứa arsen không.

THUỶ NGÂN (Hg)

1. ĐẠI CƯƠNG

Thuỷ ngân có thể ở nhiều dạng khác nhau:

1.1. Thuỷ ngân vô cơ

1.1.1. Thuỷ ngân kim loại hay nguyên tố (Hg^0)

– Ở dạng lỏng, có khối lượng nguyên tử rất lớn M= 200,61, dễ bốc hơi ở nhiệt độ thường.

– Được sử dụng trong kỹ nghệ làm bóng đèn, nhiệt kế, thiết bị điện tử, chế tạo sơn, sắc tố, amalgam, khai thác mỏ vàng.

1.1.2. Muối thuỷ ngân vô cơ (Hg^+ và Hg^{2+}) rất độc, các dạng thường gặp là:

– Hg_2Cl_2: bột trắng, không mùi vị, không tan trong nước và dung môi hữu cơ. Dưới tác động của nhiệt độ, HCl, $NaHCO_3$ ... chuyển thành $HgCl_2$ tăng độc tính.

– $HgCl_2$: rất độc vì dễ tan trong nước, dùng làm chất diệt khuẩn.

– $Hg(NO_3)$: trước đây được dùng trong Y – Được để đốt cháy các chỗ viêm.

1.2. Thuỷ ngân hữu cơ

– Methyl thuỷ ngân: vi sinh vật trong nước có thể biến đổi muối thuỷ ngân vô cơ thành methyl thuỷ ngân tích lũy sinh học trong các loại cá lớn ăn thịt.

– Diethyl thuỷ ngân, dimetyl thuỷ ngân làm thuốc trừ sâu, diệt nấm.

– Một số hợp chất có thuỷ ngân được dùng làm dược phẩm như $Hg(CN)_2$ dùng để điều trị giang mai, Mercurochrom, thimerosal làm thuốc sát trùng, calomel (HgCl) trước đây được dùng để tẩy giun hay nhuận tràng.

Thuỷ ngân được hấp thu qua da, đường hô hấp và tiêu hoá.

2. ĐỘC TÍNH

2.1. Cơ chế gây độc

– Thoái hoá tổ chức vì tạo nên các phức hợp protein rất tan.

– Ức chế enzym do tác dụng lên nhóm thiol (–SH) gây rối loạn chuyển hoá màng tế bào.

2.2. Độc tính

Độc tính thay đổi tuỳ thuộc vào dạng Hg và đường tiếp xúc:

– Thuỷ ngân kim loại (thể lỏng): không độc vì hấp thu rất ít qua đường tiêu hoá.

– Thuỷ ngân kim loại (thể hơi): hấp thu nhanh qua đường hô hấp, kích ứng, gây viêm phổi; có thể chuyển thành dạng albuminat hoà tan rồi vào máu, phân bố vào hệ thần kinh trung ương gây độc.

– Muối thuỷ ngân vô cơ: rất độc, gây thoái hoá tổ chức vì tạo nên các hợp chất protein rất tan, có tính ăn mòn tại da, mắt, hệ tiêu hoá và độc đối với thận.

– Thuỷ ngân hữu cơ: Methyl thuỷ ngân được hấp thu tốt qua đường hô hấp, và đường da, có độc tính trên hệ thần kinh trung ương và có thể gây quái thai.

2.3. Liều độc

2.3.1. Hơi thuỷ ngân

– Nồng độ gây độc: $10mg/m^3$ không khí.

– Nồng độ $>1mg/m^3$ không khí có thể gây viêm phổi.

Giới hạn nồng độ tiếp xúc tại nơi làm việc trong 8 giờ là $0,025mg/m^3$ (theo ACGIH).

2.3.2. Hg vô cơ ($HgCl_2$)

– Liều độc: 0,2 – 0,3g

– Liều gây chết: 1 – 4g

2.3.3. Hg hữu cơ (Methyl Hg)

– Liều gây chết: 10 – 60mg/kg.

– Liều gây ngộ độc mạn tính: 10μg/kg/ngày.

3. NGUYÊN NHÂN GÂY NGỘ ĐỘC

3.1. Do cố ý

Do đầu độc rất hiếm vì có vị khó chịu; tuy nhiên vẫn có trường hợp tự tử bằng thuỷ ngân.

3.2. Do tai biến

– Nhầm lẫn hoặc vô ý.

– Ăn phải cá nhiễm thuỷ ngân, ngũ cốc được xử lý bằng chất trừ nấm có thuỷ ngân.

– Dùng quá liều dược phẩm có thuỷ ngân: chu sa (HgS) để làm thuốc an thần, thuốc mỡ có thuỷ ngân, thuốc đỏ ở vết thương diện rộng.

3.3. Do ô nhiễm môi trường

Một số hoạt động sản xuất đã đưa nhiều thuỷ ngân vào môi trường như:

– Sản xuất NaOH bằng phương pháp điện phân với điện cực thuỷ ngân.

– Sản xuất giấy dùng phenyl thuỷ ngân để diệt nấm mốc.

– Vật liệu phế thải chứa thuỷ ngân (nhiệt kế, bóng đèn huỳnh quang).

– Nông nghiệp sử dụng thuốc trừ sâu, diệt nấm...

3.4. Do nghề nghiệp

Thường là ngộ độc trường diễn do công nhân làm việc ở những nơi phải thường xuyên tiếp xúc với thuỷ ngân.

4. TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC

4.1. Ngộ độc thuỷ ngân kim loại (thể hơi) qua đường hô hấp

4.1.1. Ngộ độc cấp

– Gây kích ứng phổi, nồng độ cao có thể gây viêm phổi nặng và phù phổi.

– Có thể bị viêm nướu cấp.

4.1.2. Ngộ độc mạn

– Run tay, đau đầu chi.

– Rối loạn tâm thần (nhức đầu, mệt mỏi, mất ngủ, biếng ăn, bồn chồn, mất trí nhớ, dễ bị kích thích).

– Viêm nướu và miệng, tiết nước bọt nhiều.

4.2. Ngộ độc muối thuỷ ngân qua đường tiêu hoá

4.2.1. Ngộ độc cấp

Rối loạn tiêu hoá:

– Có cảm giác cháy rát ở miệng, thực quản và dạ dày, có vị kim loại khó chịu.

– Viêm đường tiêu hoá xuất huyết, nôn ra chất nhầy và máu, đau bụng, tiêu chảy, phân có lẫn máu, hoại tử ruột, sốc, chết sau vài giờ hay vài ngày do trụy tim mạch.

Viêm nướu: do thuỷ ngân được đào thải ra nước bọt, nước bọt tiết ra nhiều, hơi thở hôi, răng bị lung lay. Triệu chứng này thường xuất hiện vào ngày thứ ba, khi các triệu chứng trên đã bớt dần và có giá trị chẩn đoán lớn.

Tổn thương thận: Suy thận cấp do hoại tử ống thận có thể xảy ra trong vài ngày với các triệu chứng viêm thận, tiểu ít, bí tiểu. Sau đó urê huyết tăng, thân nhiệt giảm, hôn mê và chết.

Nếu qua khỏi, nạn nhân cũng khó hồi phục vì phủ tạng bị hư hại nặng do thuỷ ngân đào thải rất chậm.

4.2.2. Ngộ độc mạn tính

– Cũng có vài triệu chứng như trong ngộ độc cấp nhưng nhẹ hơn.

– Xuất hiện viền đen thuỷ ngân ở nướu kéo dài và những triệu chứng về thần kinh như hàm run, tay chân run, rối loạn tâm thần.

4.3. Ngộ độc hợp chất thuỷ ngân hữu cơ

– Methyl thuỷ ngân tác động chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương gây chứng rối loạn vận động, rối loạn vận ngôn, giảm thính lực.

– Methyl thuỷ ngân là chất gây quái thai mạnh, gây hội chứng chậm phát triển tâm thần.

– Ethyl thuỷ ngân có thể gây viêm dạ dày ruột.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Ngộ độc hơi thuỷ ngân đường hô hấp

– Thở oxy hỗ trợ nếu có chỉ định.

– Theo dõi biến chứng viêm phổi cấp và phù phổi.

5.2. Ngộ độc muối thuỷ ngân đường tiêu hoá

5.2.1. Loại chất độc ra khỏi cơ thể

– Rửa dạ dày bằng nước pha lòng trắng trứng hoặc Rongalit (formaldehyd sulfocylat Na) để biến muối thuỷ ngân thành thuỷ ngân không hấp thu.

– Uống than hoạt.

5.2.2. Trung hoà chất độc

Thuỷ ngân kim loại:

– Uống nước lòng trắng trứng, sữa kết hợp với rửa dạ dày để tránh các hợp chất đó tan lại.

– Antidote: uống acid Dimercaptosuccinic (DMSA) để tăng sự đào thải qua nước tiểu.

Muối Hg vô cơ:

– Tiêm bắp Dimercaprol (BAL) sau khi ngộ độc vài phút hay vài giờ để làm giảm tổn thương trên thận.

– Uống DMSA cũng có hiệu quả để giảm nồng độ thuỷ ngân trong mô, nhất là não, nhưng sự hấp thu có thể bị giới hạn do đường tiêu hoá bị viêm và sốc nên thường được dùng cùng với BAL.

– Không dùng BAL cho ngộ độc thuỷ ngân kim loại thể hơi và thuỷ ngân hữu cơ vì có thể tái phân bố thuỷ ngân đến não từ các mô khác (não là cơ quan đích chủ yếu của các chất này).

– Rongalit tiêm tĩnh mạch chậm.

Thuỷ ngân hữu cơ:

– Uống DMSA để làm giảm nồng độ thuỷ ngân trong mô, nhất là mô não.

5.2.3. Chữa triệu chứng

– Chống viêm thận: uống nhiều nước, tiêm truyền glucose.

– Điều trị vô niệu: chạy thận nhân tạo.

– Thẩm phân máu có thể cần thiết trong 1 – 2 tuần.

– Dùng thuốc trợ tim

6. KIỂM NGHIỆM

6.1. Xử lý mẫu

Khi vô cơ hoá mẫu thử, dưới tác dụng của nhiệt, thuỷ ngân bị bay hơi một phần nên cần phải chọn phương pháp thích hợp để không bị hao hụt gây sai số Phương pháp thường dùng là vô cơ hoá bằng clo mới sinh.

6.2. Định tính

6.2.1. Tạo hỗn hợp với đồng kim loại

Có thể thực hiện trên mẫu thử chưa vô cơ hoá, acid hoá mẫu thử bằng HCl, cho vào miếng đồng sạch, đun nóng 1 giờ, nếu có Hg^{2+} sẽ thấy trên bề mặt đồng có lớp thuỷ ngân kim loại sáng bóng.

6.2.2. Phản ứng với dithizon

Muối thuỷ ngân (II) tạo với dithizon phức bền màu vàng cam.

6.2.3. Phản ứng với dung dịch KI

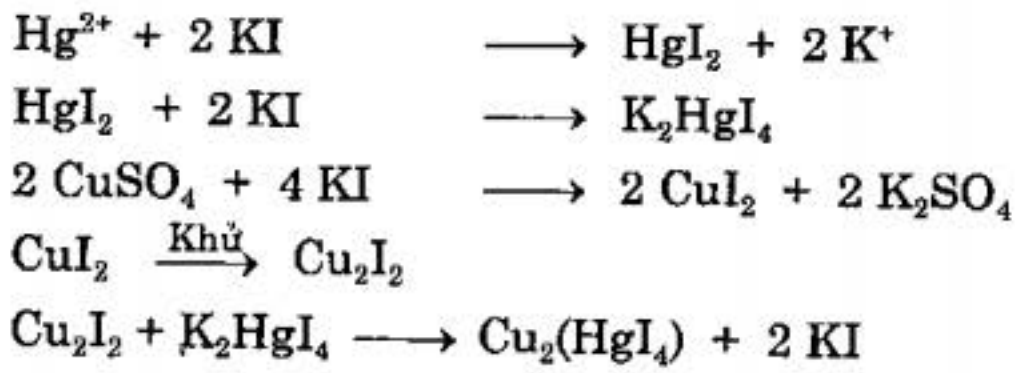
Các muối thuỷ ngân II cho kết tủa màu đỏ HgI_2 với dung dịch KI ở môi trường trung tính hay acid nhẹ và tan trong thuốc thử thừa.

6.2.4. Phản ứng với $SnCl_2$: cho kết tủa trắng (ở pH = 2,5) chuyển sang xám.

6.3. Định lượng

6.3.1. Phương pháp so màu với đồng (I) iodid Cu_2I_2.

Tạo phức màu hồng $Cu_2(HgI_4)$, so màu với gam mẫu.



$$Hg^{2+} + 2\,KI \longrightarrow HgI_2 + 2\,K^+$$

$$HgI_2 + 2\,KI \longrightarrow K_2HgI_4$$

$$2\,CuSO_4 + 4\,KI \longrightarrow 2\,CuI_2 + 2\,K_2SO_4$$

$$CuI_2 \xrightarrow{\text{Khử}} Cu_2I_2$$

$$Cu_2I_2 + K_2HgI_4 \longrightarrow Cu_2(HgI_4) + 2\,KI$$

6.3.2. Phương pháp đo quang với thuốc thử dithizon: Tạo dithizonat thuỷ ngân, đo quang ở bước sóng 496 nm.

B. CHẤT ĐỘC PHÂN LẬP BẰNG PHƯƠNG PHÁP LỌC HAY THẨM TÍCH

ACID VÔ CƠ

1. ĐẠI CƯƠNG

Các acid vô cơ mạnh như acid sulfuric (H_2SO_4), acid nitric (HNO_3), acid clohydric (HCl), acid hydrofluoric hay fluohydric (HF)... có tác dụng gây ăn mòn ở nồng độ đậm đặc, có thể gây bỏng, huỷ hoại mô khi tiếp xúc với da hay màng nhầy và có thể gây chết do tổn thương ở diện rộng.

Ở nồng độ loãng, acid vô cơ giảm dần tính chất ăn mòn, ngoại trừ acid fluohydric (HF) ở nồng độ 1% vẫn còn nguy hiểm.

2. NGUỒN GỐC

– Acid sulfuric (H_2SO_4), acid nitric (HNO_3), acid clohydric (HCl) đóng vai trò quan trọng trong một số ngành kỹ nghệ như sản xuất phân bón, pin, bình acquy, chất tẩy rửa, phân bón, đạn dược, thuốc nổ, dầu mỏ, nhiên liệu, chạm khắc, tẩy sạch các bề mặt kim loại...

– Acid fluohydric (HF) được tìm thấy trong một số ngành kỹ nghệ như sản xuất màn hình vi tính, bóng đèn huỳnh quang, chạm khắc thuỷ tinh, sản xuất xăng có chỉ số octan cao ...

3. ĐỘC TÍNH

3.1. Cơ chế gây độc

– Gây sự hoại tử mô "kiểu đông kết" (coagulation necrosis) tức thời, tạo thành một khối đông kết giới hạn sự thâm nhập của acid sâu hơn.

– Gây tắc nghẽn của những vi mạch tại nơi bị tổn thương.

– Gây mất nước, collagen và mucopolysaccharide ở tế bào.

Biến chứng nguy hiểm là bị thủng và xuất huyết đường tiêu hoá.

Nhiễm độc toàn thân có thể xảy ra sau khi hít, uống phải hay tiếp xúc qua da các acid gây ăn mòn, như nhiễm acid chuyển hoá hay suy thận. Nhiễm độc HF có thể gây hạ calci huyết.

3.2. Liều độc

– Liều gây chết khi uống: H_2SO_4: 5g; HNO_3: 8g; HCl: 15g.

– Trong không khí, nồng độ tối đa cho phép nhiều lần tiếp xúc là 1mg H_2SO_4/m^3, 3ml HF /m^3, 10ml HNO_3/m^3.

4. NGUYÊN NHÂN GÂY NGỘ ĐỘC

– **Do vô ý:** nhầm lẫn, bất cẩn, tai nạn ...

– **Do cố ý:** tạt acid để giải quyết thù oán, mâu thuẫn cá nhân.

– **Do nghề nghiệp:** làm việc trong các nhà máy sản xuất phân bón, dầu hoả, thuốc nhuộm, thuốc nổ ...

5. TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC

5.1. Ngộ độc cấp

5.1.1. Hệ tiêu hoá

Có tác dụng gây bỏng và ăn mòn tại chỗ, gây đau đớn dữ dội từ môi, lưỡi, cổ họng, thực quản, thanh quản, dạ dày... khó nuốt, đau bụng, đau ngực. Có thể bị thủng thực quản, dạ dày, viêm phúc mạc, viêm tụy, nôn ra máu hạ huyết áp, mạch nhanh, thở gấp, và sốc.

– Ngộ độc qua đường tiêu hoá có thể gây đau họng, khó nuốt, đau bụng, đau ngực, có thể thủng dạ dày, thủng thực quản được thể hiện bằng sự đau bụng và đau ngực dữ dội, kích ứng màng bụng, nôn ra chất dịch màu nâu có lẫn máu.

Biến chứng: thủng thực quản, dạ dày, viêm tụy, sốc và tử vong.

5.1.2. Hệ hô hấp

Khi hít phải hơi acid vô cơ có thể gây kích ứng mũi, họng, ho, tổn thương

đường hô hấp trên, viêm họng, phế quản, phổi, thở khó với tiếng rít, khàn tiếng, ho ra máu.

Biến chứng: ngạt thở do phù thanh quản, phù phổi, sốc.

5.1.3. Da và toàn thân

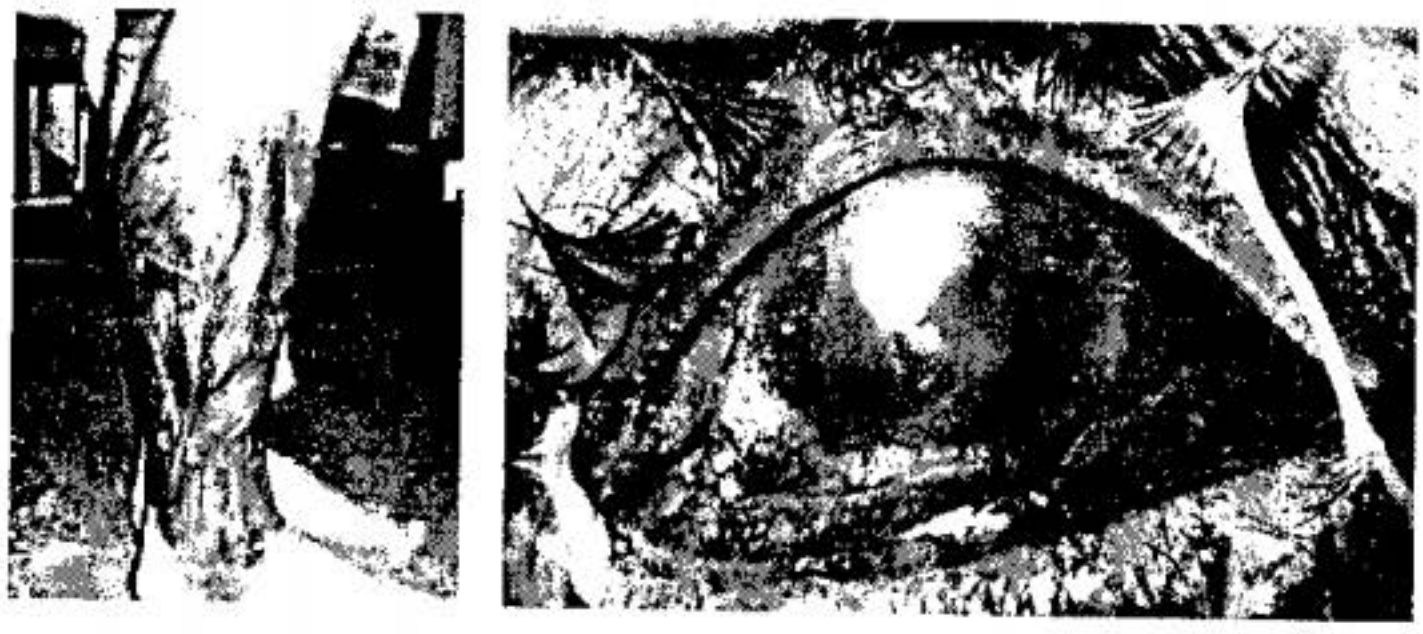
Gây bỏng, viêm da, loét, hoại tử. Nếu ở diện rộng có thể gây tai biến như sốc, hạ huyết áp, mạch nhanh, sốc. Nhiễm độc toàn thân có thể xảy ra sau khi hít, uống phải hay tiếp xúc qua da các acid vô cơ gây ăn mòn.

5.1.4. Mắt

Đỏ mắt, rát mắt, chảy nước mắt do viêm kết mạc, bỏng mi mắt, giác mạc, ảnh hưởng đến chức năng thị giác và có thể bị mù hẳn.

5.2. Ngộ độc mạn tính

Khi hít phải hơi acid hay tiếp xúc trong thời gian dài gây viêm giác mạc, mũi, miệng, thanh quản, nướu và răng. Màng phổi bị tổn thương gây viêm phế quản mạn tính.



a) Bỏng và hoại tử da

b) Bỏng giác mạc, mù mắt

Hình 4.2. Triệu chứng ngộ độc cấp acid vô cơ mạnh ở da và mắt

6. ĐIỀU TRỊ

6.1. Ngộ độc qua đường tiêu hoá

– Có thể rửa dạ dày bằng ống mũi – dạ dày để làm giảm sự tiếp xúc với niêm mạc dạ dày và sự hấp thu của acid.

– Cho uống nước hay sữa trừ khi có triệu chứng nôn mửa, co giật hay giảm sự tỉnh táo vì nuốt khó.

– Trung hoà acid bằng dung dịch kiềm nhẹ như nước xà bông (15g/2 lít nước), MgO (15 – 20g/1,5 lít nước)

Chú ý: $NaHCO_3$ chỉ được dùng để trung hoà acid trong ca nhiễm độc ngoài da

chứ không dùng trong nhiễm độc đường tiêu hoá vì sinh ra nhiều CO_2 có thể gây thủng dạ dày.

– Chữa triệu chứng: Uống thuốc giảm đau, chống các biến chứng ở thực quản bằng cách cho uống kaolin tán nhỏ, nhịn ăn trong 5 – 7 ngày, sau đó cho ăn loãng dần. Băng bó dạ dày bằng các thuốc dạng gel. Truyền dịch để chống sốc do mất nước, huyết tương. Uống thêm các thuốc trợ tim.

6.2. Ngộ độc qua đường hô hấp

Nếu ngộ độc do hít phải hơi acid, phải nhanh chóng đưa nạn nhân ra khỏi vùng nhiễm độc. Cho thở qua ống thông đối với những tổn thương nghiêm trọng.

6.3. Ngộ độc đường da, mắt

– Nếu ngộ độc do bị nhiễm acid trên da hay mắt, rửa vùng bị nhiễm với nhiều nước trong ít nhất 15 phút, đắp dung dịch kiềm và nhỏ thuốc kháng sinh vào mắt để tránh bội nhiễm.

7. KIỂM NGHIỆM

7.1. Xử lý mẫu

Mẫu được phân lập bằng phương pháp lọc qua màng bán thấm hay thẩm tích.

7.2. Định tính

– Để xác định sự có mặt của các acid vô cơ trong mẫu thử, dùng các chỉ thị màu pH như giấy quỳ, giấy congo, chỉ thị vạn năng.

– Nếu kết quả dương tính thì tiếp tục làm phản ứng phân biệt các acid:

H_2SO_4: dùng $BaCl_2$

HNO_3: phương pháp Kohn Abrest

HCl: phương pháp kết tủa với $AgNO_3$

HF: phương pháp so màu với thuốc thử Na alizarin sulfonat.

7.3. Định lượng

Dùng phương pháp kiềm kế để chuẩn độ acid.

KIỀM ĂN MÒN

1. ĐẠI CƯƠNG

Các chất kiềm như NaOH, KOH, NH_4OH... rất tan trong nước, có tính ăn mòn, gây cháy da và niêm mạc. Các chất này có trong dung môi, chất tẩy rửa, tẩy trắng đồ gia dụng, hồ bơi, xi măng.

2. ĐỘC TÍNH

2.1. Cơ chế gây ngộ độc

Gây hoại tử kiểu "hoá lỏng" (liquefactive necrosis):

– Hoà tan protein và collagen, làm mô bị mất nước.

– Xà phòng hoá acid béo của da và niêm mạc.

– Huyết khối mạch máu.

Tác dụng ăn mòn đi vào bề sâu gây huỷ hoại lan rộng, có thể dẫn đến tắc nghẽn đường hô hấp do hẹp thực quản, xuất huyết hay thủng đường tiêu hoá, nhiễm trùng đưa đến tử vong.

Khi nội soi, các thương tổn được xếp loại tuỳ theo mức độ xâm nhập:

– Bỏng độ 1: đỏ nông, phù nề.

– Bỏng độ 2: đỏ, phỏng nước, loét nông, xuất tiết sợi huyết.

– Bỏng độ 3: loét sâu, tạo mảng mô hoại tử, thủng.

2.2. Liều độc

Tác dụng ăn mòn của chất kiềm tuỳ thuộc vào nồng độ trong các tổ chức cơ thể.

Liều gây chết khi uống:

NaOH, KOH:	7 – 8g
Nước Javel:	120 – 220g
Amoniac:	2 – 4g.

3. NGUYÊN NHÂN GÂY NGỘ ĐỘC

Do bất cẩn hay nhầm lẫn.

4. TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC

4.1. Đường tiêu hoá

– Bỏng và đau rát dữ dội ở môi, miệng, thực quản, dạ dày.

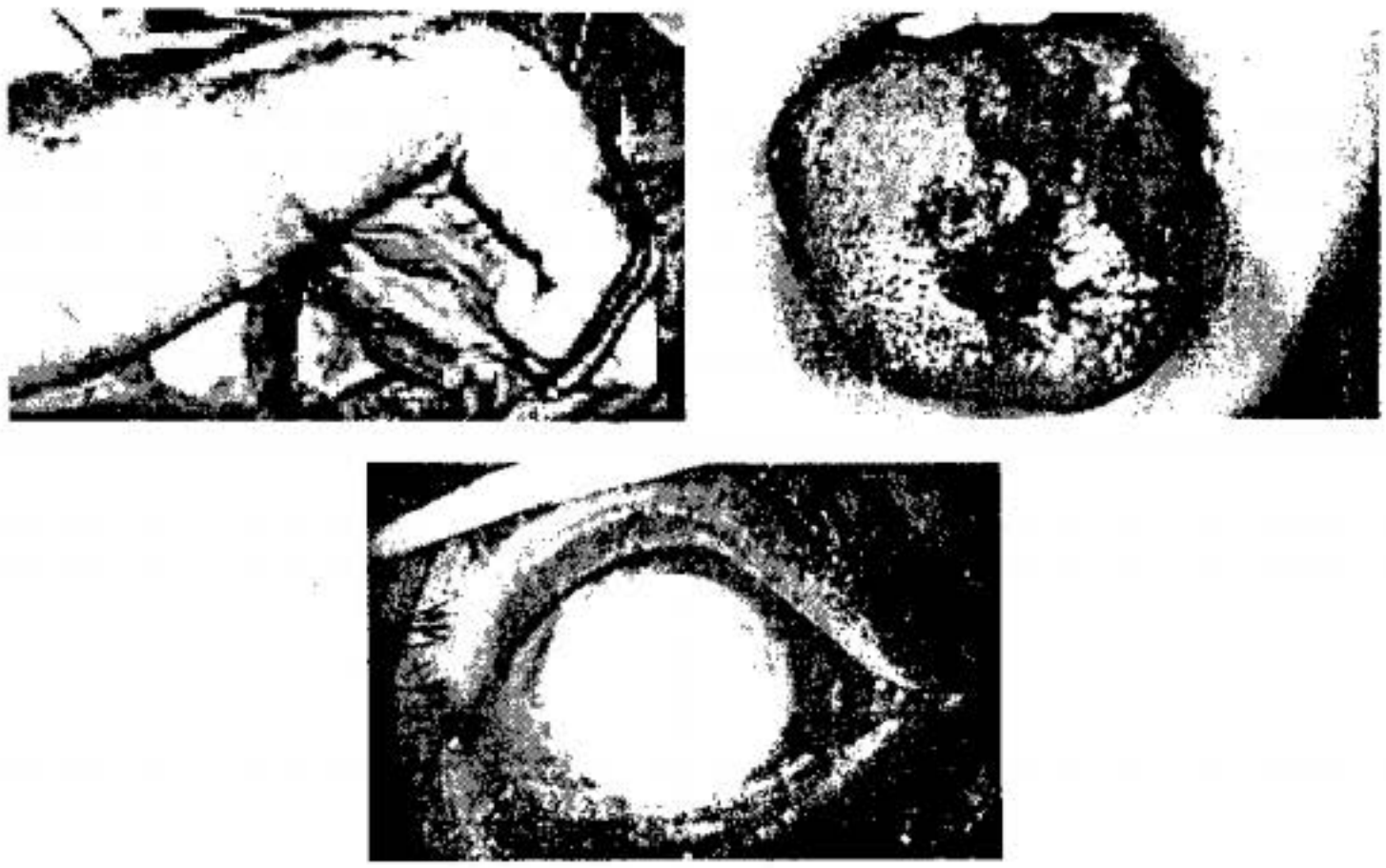
– Hắt hơi, khó thở, thở rít, viêm mũi, viêm họng, khó nuốt, nước bọt tiết nhiều, khó phát âm, khàn giọng hay tắt tiếng.

– Đau ngực, đau bụng dữ dội, nôn và đi tiêu ra máu, viêm màng bụng, sốt.

– Biến chứng: thủng dạ dày, phù phổi, thở khò khè, trụy tim mạch, hạ huyết áp, sốc và chết rất nhanh.

4.2. Da: gây bỏng da, dộp nước, hoại tử

4.3. Mắt: gây bỏng, huỷ hoại giác mạc và có thể dẫn đến mù hẳn.



Hình 4.3. Triệu chứng ngộ độc kiềm ăn da

5. ĐIỀU TRỊ

– Chống chỉ định rửa dạ dày.

– Thông đường hô hấp: bằng cách thông nội khí quản hay mở nội khí quản, cần được xử trí sớm vì các vết bỏng ở họng và thanh quản có thể làm hẹp đường hô hấp.

– Làm dịu niêm mạc bằng sữa, lòng trắng trứng, dầu phọng... Dùng thuốc giảm đau, trợ tim.

– Dùng corticosteroid để làm giảm phù thanh quản, kháng sinh để ngừa nhiễm trùng.

– Nong thực quản khi có biến chứng hẹp thực quản.

– Có thể can thiệp bằng phẫu thuật khi bị xuất huyết dạ dày – ruột hay thủng đường tiêu hoá, đe dọa đến tính mạng.

– Rửa da và mắt bị nhiễm với nước sạch trong ít nhất 15 phút. Nhỏ mắt bằng kháng sinh để ngừa nhiễm trùng.

6. CHẨN ĐOÁN

– Xét nghiệm công thức máu, phân tích khí máu động mạch.

– Chụp phim ngực và bụng có thể giúp chẩn đoán biến chứng thủng dạ dày – ruột khi có sự hiện diện của khí tự do trong trung thất hay xoang phúc mạc.

– Nội soi đường tiêu hoá với ống nội soi mềm nếu cần thiết.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Acid nào sau đây có tính ăn mòn cao nhất:

   a) HF

   b) HCl

   c) HNO_3

   d) H_2SO_4

2. Chất độc gây thoái hoá tổ chức vì tạo nên các hợp chất protein rất tan là:

   a) Acid mạnh

   b) Metanol

   c) Arsen

   d) Thuỷ ngân

Chọn tập hợp câu trả lời đúng trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

3. Độc tính của chì (Pb) thể hiện trên:

   a) Hệ thống tạo máu.

   b) Hệ thống thần kinh.

   c) Hệ thống tiết niệu (thận).

   d) Hệ thống sinh sản.

4. Cơ chế gây độc của Arsen:

   a) Tác động lên hệ thống enzym vận chuyển hydro.

   b) Tác động lên nhóm thiol (–SH) của enzym.

   c) Tạo phức hợp với Hem của Hb

   d) Tạo phức hợp với Hem của cytochrom oxydase

Trả lời đúng sai cho các câu hỏi sau bằng cách đánh dấu (X) vào cột Đ (cho các câu đúng), vào cột S (cho các câu sai)

STT	Nội dung	Đ	S
5	Khi ngộ độc Hg kim loại có thể uống DMSA để tăng sự đào thải qua nước tiểu.		
6	Chất độc được phân bố và tích lũy nhiều ở các tổ chức tế bào sừng (keratin) là chì (Pb)		

Điền từ hoặc cụm từ thích hợp vào chỗ trống trong các câu sau:

7. Không dùng BAL cho ngộ độc Hg kim loại và Hg hữu cơ vì .....

8. Đen da (melanodermie) là triệu chứng điển hình do ngộ độc .....

Trả lời vắn tắt các câu hỏi sau

9. Trình bày cơ chế gây độc của chì
10. Nêu các triệu chứng và phương pháp điều trị ngộ độc cấp arsen.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. R.J Flanagan, R.A. Braithwaite, S.S. Brown, B. Widdop, F.A. de Wolff, *Basic analytical toxicology*, WHO, 1995.
2. Margaret – Ann Armour, Hazardous laboratory chemicals disposal guide, 2nd edition, Lewis Publishers, 1996.
3. Ernest Hodgson, Partricia E. levi, *A textbook of modern toxicology*, 2nd edition, International Edition, 2000.
4. Kent. R.Olson, Ilene B. Anderson, Neal L.Benowitz, Paul D. Blanc, Richard F. Clark, Thomas E. Kearney, John D. Osterioh, *Poisoning & drug overdose*, third edition, 1999.

Chương 5

CÁC CHẤT HỮU CƠ PHÂN LẬP BẰNG PHƯƠNG PHÁP CẤT KÉO THEO HƠI NƯỚC

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được độc tính, cơ chế và nguyên nhân gây ngộ độc của một số chất độc được phân lập bằng phương pháp cất kéo theo hơi nước (hydrogen cyanid và dẫn xuất cyanid, etanol và metanol).*
2. *Nêu được các triệu chứng ngộ độc và cách điều trị ngộ độc hydrogen cyanid và dẫn xuất cyanid, etanol và metanol.*
3. *Nêu được nguyên tắc của phương pháp kiểm nghiệm các chất độc này.*

HYDROGEN CYANID (ACID CYANHYDRIC, ACID PRUSSIC) VÀ DẪN XUẤT CYANID

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Nguồn gốc

Hydrogen cyanid (HCN) và dẫn xuất cyanid là các hợp chất được sử dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau:

– Công nghiệp: Hydrogen cyanid (HCN) là chất khí được tạo thành dễ dàng do sự phối hợp giữa acid và các muối cyanid, là sản phẩm phụ của sự đốt cháy plastic, gỗ, len, các sản phẩm tổng hợp và tự nhiên khác. Cyanid có trong dung dịch rửa ảnh, chất đánh bóng bạc và kim loại, keo dán sắt... ngành mạ kim loại, sản xuất chất dẻo, thuỷ tinh, luyện quặng.

– Nông nghiệp: thuốc diệt côn trùng, diệt chuột có chứa etyl thiocyanat, metyl thiocyanat được chuyển hoá trong cơ thể thành cyanid gây độc.

– Y học: Natrinitroprussid (thuốc giãn mạch, điều trị cao huyết áp) phóng thích cyanid khi tiếp xúc với ánh sáng hay chuyển hoá thành cyanid; $Hg(CN)_2$ trước đây được dùng làm thuốc trị giang mai. Laetrile (thuốc trị ung thư) chứa amygdalin có thể biến đổi thành cyanid.

– Chiến tranh: Chất độc hoá học, thuốc khai hoang.

– Tự nhiên: Amygdalin và các cyanogenic glycoside khác được tìm thấy trong hạt thực vật (hạnh nhân đắng, mơ, mận, táo...) lá anh đào, khoai mì, măng tre,

nấm độc... Cyanid cũng có trong khói thuốc lá, khói từ sự cháy của các sản phẩm từ cao su, plastic.

– Tổng hợp hoá học.

– Hoá phân tích: Các hợp chất cyanid thường gặp là hydrogen cyanid (HCN) và các dẫn xuất kalicyanid, (KCN), natricyanid (NaCN), calci cyanid ($Ca(CN)_2$).

1.2. Tính chất

HCN là một chất chất lỏng dễ bay hơi, không màu, rất độc. Dung dịch của HCN trong nước gọi là acid hydrocyanic, acid cyanhydric, acid prussic.

HCN có vị đắng, nóng, mùi hạnh nhân đắng.

HCN rất dễ tan trong nước, cồn.

Hydrogen cyanid (HCN) và dẫn xuất cyanid là chất độc cực mạnh, có tác dụng nhanh nhất trong tất cả các chất độc, hấp thu tốt qua nhiều đường như da, màng nhầy, hệ tiêu hoá, hệ hô hấp.

2. ĐỘC TÍNH

2.1. Cơ chế gây độc

– Ức chế enzym cytocrom oxydase, ngăn cản sự vận chuyển điện tử trong chuỗi hô hấp tế bào. Cyanid tạo phức hợp với hem của cytocrom, ngăn cản sự kết hợp với oxy của hem.

– Tổ chức tế bào bị huỷ hoại do không sử dụng được oxy của máu.

– Trung tâm hô hấp ở hành tuỷ bị giảm oxy nhiều nhất nên ngừng thở là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong.

2.2. Liều độc

2.2.1. Ngộ độc qua đường hô hấp (hơi HCN)

Liều gây ngộ độc cấp: 50 ppm (0,05mg/ L không khí).

>150 ppm (0,15mg/L không khí) có thể gây tử vong.

Gây tử vong ngay ở nồng độ 300 ppm (0,3mg/L không khí);

Giới hạn cho phép trong không khí nơi làm việc: 4,7 ppm (5mg/m^3không khí). (Theo ACGIH).

2.2.2. Ngộ độc qua đường tiêu hoá (dẫn xuất Cyanid)

Liều gây tử vong đối với người lớn: 150mg – 200mg (KCN, NaCN)

3. NGUYÊN NHÂN GÂY NGỘ ĐỘC

3.1. Do tự sát hay đầu độc: (bằng HCN hay KCN) gây chết rất nhanh và hữu hiệu.

3.2. Do tai biến

– Ăn phải hạt, ngũ cốc có cyanid như hạt hạnh nhân đắng, khoai mì, măng tre, nấm độc...

– Tiêm truyền dung dịch natriprussid nhanh hay trong thời gian dài.

3.3. Do ô nhiễm môi trường

Nước ngầm bị nhiễm cyanid, môi trường bị nhiễm độc khi sử dụng các hợp chất cyanid để diệt côn trùng, diệt chuột...

3.4. Do nghề nghiệp

Công nhân làm việc ở nơi có nồng độ HCN cao mà không có phương tiện bảo hộ.

4. TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC

4.1. Ngộ độc cấp

Xảy ra khi hít phải hơi HCN hay uống các muối cyanid ở liều cao.

Triệu chứng ngộ độc xuất hiện rất nhanh: Nhức đầu, chóng mặt, nôn mửa, hồi hộp, xanh tái, khó thở, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, liệt trung tâm hành tuỷ, ngất, cứng gáy, co giật, lú lẫn, hôn mê, thở gấp, nhanh chóng trụy tim mạch, tim ngừng đập, ngừng thở và chết rất nhanh (có thể sau 1 – 2 phút).

4.2. Ngộ độc bán cấp

Chóng mặt, nhức đầu, nôn mửa, khó thở, có cảm giác sợ hãi, lo lắng nhưng vẫn tỉnh táo. Sau đó xuất hiện các triệu chứng rối loạn thần kinh, co giật, giãn đồng tử, cứng hàm, ngạt thở, hô hấp chậm, mặt tái xám (hội chứng cyanose), chân tay lạnh, trụy tim mạch và chết sau 30 phút.

Nếu sống sót cũng bị tổn thương ở tim và các di chứng về thần kinh.

4.3. Ngộ độc mạn tính

Thường xuyên bị đau đầu, nôn, chóng mặt, suy nhược cơ thể.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Điều trị không chuyên biệt

5.1.1. Ngộ độc qua đường hô hấp

– Đưa nạn nhân ra khỏi môi trường nhiễm độc.

– Làm hô hấp nhân tạo, cho thở oxygen 100% hay hỗn hợp carbogen.

– Tiêm thuốc trợ tim (cafein, camphor, niketamid...). Nếu có trụy tim mạch thì tiêm thẳng ouabain vào tim.

– Điều trị các triệu chứng như hôn mê, hạ huyết áp, co giật,.. nếu có.

5.1.2. Ngộ độc qua đường tiêu hoá

– Cho uống than hoạt.

– Gây nôn.

– Rửa dạ dày càng sớm càng tốt, uống thêm than hoạt và thuốc tẩy xổ nhẹ.

– Thẩm phân máu được chỉ định ở nạn nhân bị suy thận.

5.1.3. Ngộ độc qua đường da

Cởi bỏ quần áo, rửa vùng da bị nhiễm độc với nhiều nước và xà bông.

5.2. Điều trị chuyên biệt (antidotes)

5.2.1. Bộ KIT antidote của cyanid

Bao gồm amyl nitrit, natri nitrit và natrithiosulfat

Cơ chế giải độc:

Amyl nitrit và natri nitrit: Oxy hoá hemoglobin ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$) thành methemoglobin có khả năng kết hợp với cyanid, tạo thành cyanomethemoglobin.

Natrithiosulfat: cung cấp sulfur cho phản ứng biến đổi cyanid (CN^-) của cyanmethemoglobin thành thiocyanat (SCN^-) ít độc và đào thải dễ dàng hơn qua nước tiểu, dưới tác dụng của enzym cyanid – thiosulphat sulfur transferase.

Cách sử dụng

– Amyl nitrit: hít hơi amyl nitrit từ ống chứa 0,3mL/5 phút.

– Natri nitrit: tiêm tĩnh mạch dung dịch natri nitrit 3% (300mg /10ml), tốc độ 2,5ml – 5ml/1 phút.

Chú ý: Vì methemoglobin cũng là một chất độc đối với cơ thể nên không nên sử dụng nếu triệu chứng nhẹ hay chẩn đoán chưa chắc chắn, đặc biệt nếu có nghi ngờ bị nhiễm đồng thời carbon monoxid. Nếu cần thiết sử dụng thì liều natri nitrit không được gây MetHb > 25% – 40%.

Liều đề nghị: người lớn 300mg, trẻ em 0,2mL/kg, không vượt quá 10ml.

– Natrithiosulfat: tiêm tĩnh mạch 50ml dung dịch 25% (12,5g).

Natrithiosulfat cũng có thể giúp làm giảm nhẹ sự ngộ độc do tiêm truyền nitroprussid.

5.2.2. Vit B12a (Hydroxycobalamin) vì chất này có cobalt trong nhân nên có thể kết hợp với cyanid để tạo thành vitamin B_{12} (Cyanocobalamin) không còn độc tính và đào thải qua nước tiểu.

Hiện nay, chất này đã được FDA chấp thuận sử dụng ở Mỹ dưới dạng cyanokit (hydroxylamin 5g tiêm truyền tĩnh mạch).

5.2.3. 4–Dimetylaminophenol (4–DMAP): hiện nay đã được sử dụng dưới dạng kít ở Mỹ, gây methemoglobin nhanh hơn nitrit, tuy nhiên có tác dụng phụ là gây huyết tán.

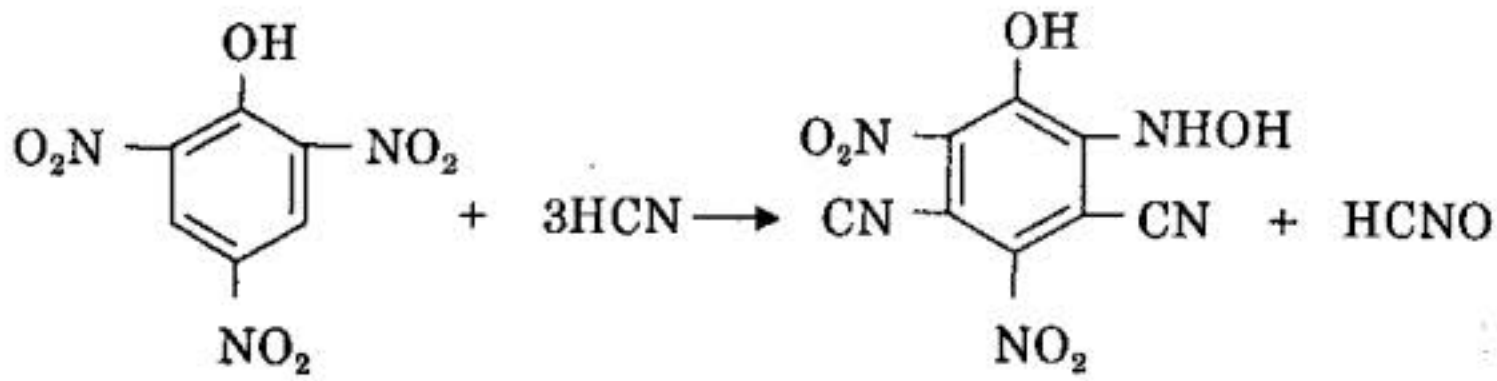
6. KIỂM NGHIỆM

6.1. Định tính

6.1.1. Phản ứng với acid picric (phản ứng Grignard)

HCN phản ứng với acid picric ở môi trường kiềm sẽ tạo thành hợp chất isopurpurin có màu đỏ cam.

Phản ứng này nhạy và đặc hiệu, có thể dùng để phát hiện HCN trong không khí.



6.1.2. Phản ứng với sắt

Trong môi trường kiềm, cyanid phản ứng với Fe^{2+} và Fe^{3+} tạo phức ferriferrocyanid ($Fe_4[Fe(CN)_6]_3$) có màu xanh phổ. Để dễ nhận biết màu có thể thêm vài giọt dung dịch $BaCl_2$ và H_2SO_4 loãng để cho tủa $BaSO_4$ hấp phụ màu.

6.2. Định lượng

Máu toàn phần chứa CN^- được xử lý bằng kỹ thuật vi khuếch tán, sau đó định lượng bằng phương pháp đo quang hay dùng điện cực chọn lọc ion.

6.2.1. Phương pháp đo quang

Nguyên tắc: Một bộ vi khuếch tán được dùng để phân tách acid hydrocyanic từ máu bằng cách trộn mẫu máu toàn phần với acid mạnh trong một bình hàn kín, hơi acid hydrocyanic tạo thành được hấp thu vào một base mạnh chứa trong một phần khác của bình này. Một giếng của bộ dụng cụ chứa mẫu máu và acid mạnh (không trộn lẫn cho đến khi bình được hàn kín), một giếng khác chứa base mạnh để hấp thu hơi acid hydrocyanic. Sau khi acid hydrocyanic được thu nhận trong môi trường base, thêm vào pyridin, acid barbituric và cloramin T để tạo thành một phức chất có màu đỏ được đo ở bước sóng 580nm. Cường độ màu tỷ lệ với nồng độ CN^-. Kết quả được xác định bằng cách so sánh với độ hấp thu của mẫu chuẩn.

6.2.2. Phương pháp dùng điện cực chọn lọc ion

Phương pháp có độ nhạy và độ chính xác cao nhưng cần phải có trang thiết bị chuyên biệt

6.3. Nhận định kết quả kiểm nghiệm

– Ở nồng độ 50μg %, các triệu chứng nhiễm độc cyanid thể hiện rõ rệt nên trong ngộ độc cấp cyanid, nồng độ cyanid trong máu ≥ 50μg %.

– Người hút thuốc lá có thể có nồng độ lên đến 0,1mg/L máu.

– Sự tiêm truyền nitroprussid nhanh có thể tạo ra nồng độ 1mg/L máu.

Trong cơ thể, cyanid thường bị mất đi do nhiều nguyên nhân:

– Các chất đường và aldehyd phá huỷ cyanid.

– H_2S chuyển cyanid thành sulfocyanid.

Do đó khi tìm hợp chất cyanid trong tử thi thường cho kết quả nhỏ hơn thực tế, một lượng nhỏ được tìm thấy trong tử thi cũng có ý nghĩa quan trọng.

ETANOL (CỒN ETYLIC) C_2H_5OH

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Nguồn gốc

Etanol (C_2H_5OH) có trong các loại rượu thường dùng trong sinh hoạt xã hội; tỷ lệ thay đổi tuỳ theo từng loại rượu: bia (2 – 6%), rượu vang (10 – 20%), rượu trắng (20 – 40%), rượu mạnh (50 – 70%).

Etanol còn là một dung môi rất phổ biến được dùng trong các phòng thí nghiệm.

1.2. Tính chất

– Chất lỏng không màu, mùi nồng, vị cay.

– Khối lượng riêng là 0,7943g (ở 15^0C); nhiệt độ sôi $80,26^0C$.

– Tan trong nước với bất kỳ tỷ lệ nào.

– Khi đốt cháy ngoài không khí tạo CO_2 và H_2O.

1.3. Dược động học

– Hấp thu nhanh chủ yếu qua đường uống, Cmax: 30 – 60 phút.

– Phân bố tốt vào dịch cơ thể.

– Chuyển hoá: ở niêm mạc dạ dày, etanol bị oxy hoá thành acetaldehyd dưới tác động của enzym alcol dehydrogenase (ADH), sau đó biến đổi thành acetat dưới tác động của enzym acetaldehyd dehydrogenase (ALDH) tại gan. Acetat chuyển hoá thành acetyl CoA và tham gia vào chu trình Krebs tạo thành CO_2 và nước.

– Trong phản ứng oxy hoá etanol, các enzym vận chuyển hydro (có vitamin B1, vitamin PP. adenin...) được sử dụng tích cực và tiêu hao nặng gây hội chứng viêm đa dây thần kinh (polynervite) do nghiện rượu.

2. ĐỘC TÍNH

2.1. Cơ chế tác động

Ức chế hệ thần kinh trung ương là tác động chủ yếu của ngộ độc cấp etanol do sự kết hợp trực tiếp với thụ thể acid γ–aminobutyric (GABA) trong hệ thần kinh trung ương gây tác động an thần. Ngoài ra, etanol cũng là chất đối kháng với N–metyl–D–aspartat glutamat. Etanol còn có tác động trực tiếp trên cơ tim và mô gan.

– Có tác động gây hạ đường huyết do ức chế enzym tạo glucose khiến dự trữ glycogen giảm mạnh.

– Gây tổn thương hệ tiêu hoá và hệ thần kinh, rối loạn dinh dưỡng và chuyển hoá.

– Etanol có tác động phối hợp cộng lực với các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác như barbiturat, benzodiazepin, opioid, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần...

2.2. Liều độc

Liều có thể gây chết:

Người lớn: 6 – 10ml/kg thể trọng (cồn tuyệt đối).

Trẻ em: 4ml/kg thể trọng (cồn tuyệt đối).

3. NGUYÊN NHÂN GÂY NGỘ ĐỘC

Các trường hợp ngộ độc thường là do sử dụng quá nhiều rượu.

4. TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC

4.1. Ngộ độc cấp

4.1.1. Liều thấp

– Gây cảm giác sảng khoái, kích động.

– Ba hoa, nói nhiều, tăng cường khả năng bắp thịt, mất điều hoà vận động, không chủ động được các động tác.

– Mặt đỏ hay xanh, mắt đỏ, rung giật nhãn cầu, giảm phản xạ và khả năng giữ thăng bằng.

– Mất sự ức chế, thường trở nên dữ dằn và hiếu chiến.

– Nôn mửa, có thể bị hạ đường huyết, đặc biệt ở trẻ em và người giảm dự trữ glycogen. Giai đoạn này thường kéo dài từ 2 – 3 giờ (say rượu). Sau đó sẽ hết nếu không uống thêm nữa (giã rượu).

4.1.2. Liều cao

– Ức chế thần kinh trung ương.

– Mất trí khôn, phối hợp động tác kém.

– Nếu ngộ độc liều quá cao có thể dẫn đến loạn nhịp tim, mạch nhanh, huyết áp và thân nhiệt giảm, hạ đường huyết, tê liệt, giãn đồng tử, mất phản xạ, hôn mê, thở rít, phù phổi, suy hô hấp và chết.

4.2. Ngộ độc mạn

Xảy ra đối với người thường xuyên uống nhiều rượu (nghiện rượu), gây ra các

biến chứng nặng như viêm gan, xơ gan, viêm dạ dày xuất huyết, viêm thực quản, viêm hành tá tràng, viêm tụy mạn, rối loạn điện giải, tăng huyết áp, tổn thương tim, viêm đa dây thần kinh, rối loạn dinh dưỡng do thiếu vitamin B_1.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Ngộ độc cấp

Chủ yếu là điều trị hỗ trợ.

– Hô hấp nhân tạo hay đặt ống nội khí quản nếu cần để tăng thải rượu qua đường hô hấp và ngăn ngừa biến chứng suy hô hấp.

– Gây nôn, rửa dạ dày.

– Truyền dung dịch glucose ưu trương để chống hạ đường huyết.

– Điều trị hôn mê hay co giật nếu có.

– Thẩm phân máu (khi nồng độ etanol > 400mg/100ml máu hay khi có nhiễm acid chuyển hoá).

5.2. Ngộ độc nhẹ

Để bệnh nhân ngủ ở chỗ thoáng và yên tĩnh. Bệnh nhân sẽ tự giải độc và hồi phục nhanh chóng.

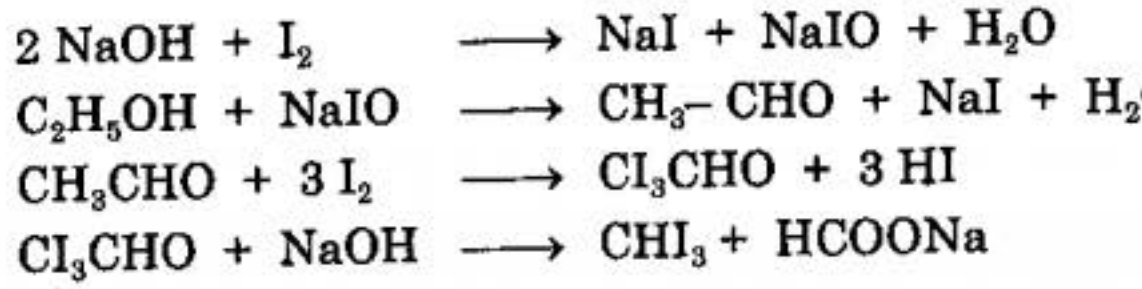
6. KIỂM NGHIỆM

6.1. Định tính

Sau khi phân lập khỏi mẫu thử bằng phương pháp cất, có thể xác định etanol bằng các phản ứng sau:

6.1.1. Phản ứng tạo iodoform

Trong môi trường kiềm, iod oxy hoá etanol thành acetaldehyd, sau đó tạo thành dẫn xuất triiodo acetaldehyd. Chất này phân huỷ trong môi trường kiềm tạo thành iodoform có mùi đặc biệt:



$$2\,NaOH + I_2 \longrightarrow NaI + NaIO + H_2O$$
$$C_2H_5OH + NaIO \longrightarrow CH_3\text{–}CHO + NaI + H_2O$$
$$CH_3CHO + 3\,I_2 \longrightarrow CI_3CHO + 3\,HI$$
$$CI_3CHO + NaOH \longrightarrow CHI_3 + HCOONa$$

6.1.2. Phản ứng ester hoá etanol

Ester hoá etanol thành các ester như acetat etyl, benzoat etyl có mùi đặc biệt.

6.2. Định lượng

– Cất và định lượng dung dịch etanol bằng phương pháp dùng cồn kế để suy ra hàm lượng etanol.

– Định lượng etanol trong máu bằng phương pháp Nicloux.

Nguyên tắc: dựa vào phản ứng oxy hoá rượu bằng dung dịch kalibicromat trong acid sulfuric đặc.

$$3\ C_2H_5OH + 2\ K_2Cr_2O_7 + 8\ H_2SO_4 = 3\ CH_3COOH + 2\ Cr_2(SO_4)_3 + 2\ K_2SO_4 + 11\ H_2O$$

Quá trình phản ứng sẽ chuyển dung dịch có màu vàng của crom (VI) sang màu xanh của crom (III). Nếu có thừa etanol sẽ có màu xanh lơ. Trái lại nếu thừa kalibicromat sẽ có màu xanh lục. Việc chuyển từ xanh lơ sang xanh lục chứng tỏ ranh giới giữa rượu chưa được định lượng hết và rượu đã định lượng hết. Từ đó suy ra hàm lượng etanol có trong mẫu thử.

– Định lượng etanol trong phủ tạng bằng phương pháp Kohn Abrest.

METANOL (CỒN METYLIC) CH_3OH

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Nguồn gốc

Metanol (CH_3OH) ít phổ biến hơn etanol, chỉ được dùng làm dung môi trong các phòng thí nghiệm, trong kỹ nghệ tổng hợp hoá học, các thiết bị làm lạnh, chất phụ gia trong nhiên liệu.

1.2. Tính chất

Metanol là một chất lỏng không màu, khối lượng riêng 0,796g ở 15^0C, sôi ở 66^0C, có mùi và một số tính chất lý học khác giống etanol nhưng độc hơn rất nhiều.

Metanol có thể hấp thu qua da, hệ tiêu hoá, hệ hô hấp.

2. ĐỘC TÍNH

2.1. Cơ chế gây độc

Metanol tích lũy rất lâu trong cơ thể và bị oxy hoá thành aldehyd formic (formaldehyd) dưới tác động của enzym alcol dehydrogenase (ADH). Aldehyd formic tiếp tục bị oxy hoá thành acid formic dưới tác động của enzym aldehyd formic dehydrogenase, sau đó mới bị oxy hoá thành H_2O và CO_2.

Aldehyd formic liên kết với $-NH_2$ của protein, ức chế hoạt tính enzym.

Acid formic liên kết với các enzym có nhân Fe gây ức chế hô hấp tế bào (nhất là tế bào thần kinh và thị giác). Acid formic còn gây nhiễm acid chuyển hoá, tổn hại hệ thần kinh trung ương.

2.2. Liều độc

Liều độc trên 50mg/dL, liều tử vong trung bình là 75ml đối với người lớn.

3. NGUYÊN NHÂN GÂY NGỘ ĐỘC

3.1. Ngộ độc cấp: Do uống nhầm metanol hay rượu etanol có lẫn nhiều metanol.

3.2. Ngộ độc trường diễn: Do hít phải hơi metanol trong khi làm việc lâu ở môi trường có chất này (nồng độ tối đa cho phép là 2%).

4. TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC

Trên hệ thần kinh trung ương: Nạn nhân bị chóng mặt, nhức đầu, buồn ngủ. Sau đó nôn, có khi ra máu, đau bụng, tiêu chảy; viêm tụy, mặt và môi tím xám, huyết áp hạ, khó thở, đồng tử giãn, phù phổi. Cuối cùng nạn nhân ở tình trạng rối loạn điện giải, hôn mê, co giật, nhiệt độ hạ, tử vong do ngạt thở.

Rối loạn về thị giác: thần kinh thị giác bị teo, giảm thị lực, nhìn mờ, nhìn đôi và có thể dẫn đến mù hẳn.

5. ĐIỀU TRỊ

– Để nạn nhân ở nơi yên tĩnh, tránh ánh sáng.

– Rửa dạ dày bằng $NaHCO_3$ (≤ 2 giờ sau khi ngộ độc qua đường tiêu hoá).

– Ngăn chặn sự chuyển hoá của metanol: dùng etanol hay 4–metylpyrazol để có sự cạnh tranh enzym chuyển hoá alcol (ADH), giúp đào thải nhanh metanol trước khi nó được biến đổi thành aldehydformic.

– Điều trị nhiễm acid chuyển hoá bằng $NaHCO_3$.

– Tăng sự thải trừ metanol bằng cách dùng acid folic (tiêm tĩnh mạch 1mg/kg) để thúc đẩy quá trình biến đổi acid formic thành CO_2) hay thẩm phân máu.

– Điều trị triệu chứng: thở oxy, uống các thuốc tăng cường hô hấp hay trợ tim.

6. KIỂM NGHIỆM

6.1. Định tính

Phân lập mẫu thử bằng phương pháp cất kéo theo hơi nước, sau đó lấy dịch cất làm một số phản ứng:

Phản ứng oxy hoá: Oxy hoá metanol bằng $KMnO_4/H_3PO_4$, formaldehyd tạo thành được phát hiện bằng:

– Thuốc thử Marquis (morphin/H_2SO_4 đậm đặc) cho màu tím đỏ.

– Thuốc thử Schiff cho màu tím sẫm.

– Phản ứng với acid cromotropic/ H_2SO_4 cho màu tím đỏ.

Phản ứng ester hoá: tạo dẫn xuất salicylat metyl.

Cho vài giọt H_2SO_4 đậm đặc và vài tinh thể acid salicylic vào dung dịch có metanol, sau đó đun nhẹ trên lửa sẽ ngửi thấy mùi salicylat metyl.

6.2. Định lượng

Các phản ứng định lượng metanol đều dựa vào phản ứng oxy hoá thành formaldehyd, sau đó định lượng bằng phương pháp đo quang với thuốc thử Schiff (định lượng metanol trong không khí) hay acid cromotropic (định lượng metanol trong máu và nước tiểu).

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Độc tính của cồn etylic thể hiện chủ yếu trên:
   a) Hệ thần kinh trung ương
   b) Hệ hô hấp
   c) Hệ tiêu hoá
   d) Hệ tuần hoàn
2. Chất độc có thể gây liệt trung tâm hô hấp ở hành tuỷ là:
   a) CO
   b) NO & NO_2
   c) HCN
   d) Hơi thuỷ ngân

Chọn tập hợp câu trả lời đúng trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

3. Acid cyanhydric và các dẫn xuất cyanid:
   a) Độc tính cực mạnh
   b) Tác động nhanh
   c) Khó tan trong nước và rượu
   d) Hấp thu dễ qua nhiều đường kể cả da, màng nhầy và đường hô hấp.
4. Các biến chứng có thể xảy ra khi nghiện rượu (etanol) là:
   a) Nôn mửa
   b) Xơ gan
   c) Tổn thương tim
   d) Viêm đa dây thần kinh

Trả lời đúng sai cho các câu hỏi sau bằng cách đánh dấu (X) vào cột Đ (cho các câu đúng), vào cột S (cho các câu sai)

STT	Nội dung	Đ	S
5	Phương pháp cất kéo theo hơi nước được áp dụng để phân lập các chất độc dễ bay hơi như HCN, Etanol, thuỷ ngân.....		
6	Metanol là một chất độc gây rối loạn thần kinh thị giác.		

Điền từ hoặc cụm từ thích hợp vào chỗ trống trong các câu sau:

7. Cơ chế gây độc của các hợp chất cyanid là .....
8. Metanol tích lũy rất lâu trong cơ thể và chuyển dần thành chất gây độc là .....

Trả lời vắn tắt các câu hỏi sau

9. Trình bày cơ chế giải độc cyanid của bộ kit antidot (Amyl nitrit + natri nitrit + natrithiosulfat).
10. Giải thích cơ chế gây độc của metanol.
11. Nêu phương pháp điều trị ngộ độc metanol.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. R.J Flanagan, R.A. Braithwaite, S.S. Brown, B. Widdop, F.A. de Wolff, *Basic analytical toxicology*, WHO, 1995.
2. Margaret – Ann Armour, Hazardous laboratory chemicals disposal guide, 2nd edition, Lewis Publishers, 1996.
3. Kent. R.Olson, Ilene B. Anderson, Neal L.Benowitz, Paul D. Blanc, Richard F. Clark, Thomas E. Kearney, John D. Osterioh, *Poisoning & drug overdose*, third edition, 1999.
4. Ernest Hodgson, Partricia E. levi, *A textbook of mordern toxicology*, 2nd edition, International Edition, 2000.

Chương 6

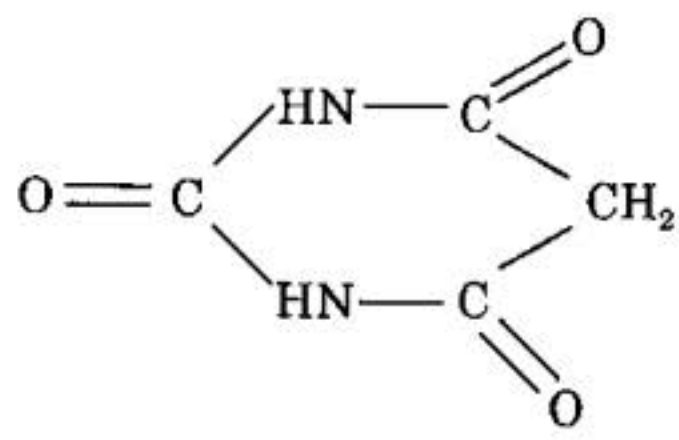
ACID BARBITURIC VÀ CÁC BARBITURAT

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được cấu tạo, tính chất lý hoá của các barbiturat.*
2. *Trình bày được độc tính của các barbiturat.*
3. *Trình bày được độc tính, triệu chứng ngộ độc, cách xử trí khi ngộ độc của phenobarbital.*
4. *Nêu được một số phương pháp định tính và định lượng các barbiturat.*
5. *Giải thích được kết quả kiểm nghiệm trong việc xác định nồng độ barbiturat trong cơ thể.*

Dẫn xuất của acid barbituric (các barbiturat) thuộc nhóm các chất độc hữu cơ không bay hơi được chiết bằng dung môi hữu cơ ở môi trường acid.

Acid barbituric (malonylure) là sản phẩm ngưng tụ của ure với acid malonic



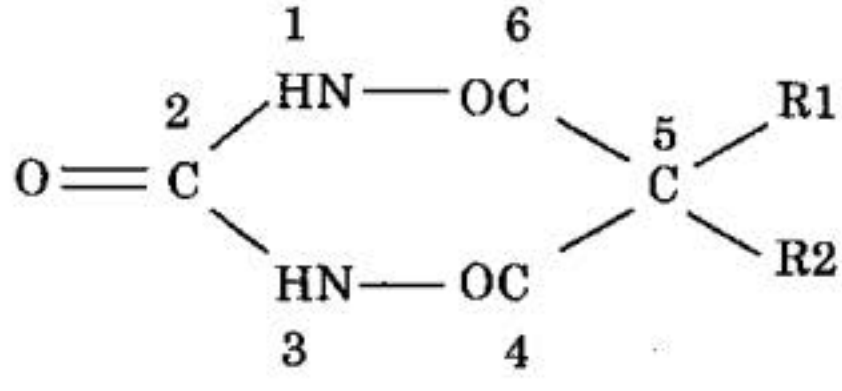
Hình 6.1. Công thức acid barbituric

Barbiturat là các dẫn xuất của acid barbituric. Các barbiturat thường được chia làm 3 loại theo các vị trí thế như sau:

– Barbiturat thế ở 3 vị trí 1, 5, 5

– Barbiturat thế ở 2 vị trí 5, 5

– Thiobarbiturat: O ở vị trí C_2 thay = S



Hình 6.2. Các vị trí thế của các barbiturat

Bảng 6.1. Một số barbiturat với các nhóm thế ở R1 và R2

Tên thông dụng	R1	R2	Danh pháp theo IUPAC
Allobarbital	CH_2CHCH_2	CH_2CHCH_2	5,5–diallylbarbiturat
Amobarbital	CH_2CH_3	$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	5–ethyl–5–isopentyl–barbiturat
Aprobarbital	CH_2CHCH_2	$CH(CH_3)_2$	5–allyl–5–isopropyl–barbiturat
Alphenal	CH_2CHCH_2	C_6H_5	5–allyl–5–phenyl–barbiturat
Barbital	CH_2CH_3	CH_2CH_3	5,5–diethylbarbiturat
Brallobarbital	CH_2CHCH_2	CH_2CBrCH_2	5–allyl–5–(2–bromo–allyl)–barbiturat
Phenobarbital	CH_2CH_3	C_6H_5	5–ethyl–5–phenylbarbiturat

1. TÍNH CHẤT VẬT LÝ CỦA CÁC BARBITURAT

Các barbiturat đều là những tinh thể trắng, vị thay đổi. Các barbiturat ít tan trong nước và ete dầu hoả, tan nhiều trong dung môi hữu cơ (cồn, ete, cloroform). Các barbiturat thăng hoa trong chân không ở 170 – 180^{0}C. Điểm nóng chảy thay đổi từ 100 – 190^{0}C. Các barbiturat bị hấp phụ bởi than hoạt, silicagel.

2. TÍNH CHẤT HOÁ HỌC CỦA CÁC BARBITURAT

2.1. Tính acid

Acid barbituric có tính acid mạnh nhất. Các dẫn xuất có tính acid yếu hơn. Do tính acid nên chúng tạo muối không tan với một số ion kim loại nặng như Ag^+ và Hg^{2+}. Dễ tan trong dung dịch kiềm và carbonat kiềm.

2.2. Khả năng tạo phức

Dễ tạo phức với các ion kim loại (Cu^{2+}, Co^{2+}, Hg^{2+}) và các chất phối hợp khác.

Ví dụ: 2 Barbiturat + Cu^{2+}+2 pyridin $\longrightarrow$ Bar_2CuPy_2

Các phức trên dễ tan trong dung môi, bị phân huỷ khi có nước, có màu đặc trưng hoặc tinh thể đặc hiệu (ứng dụng để kiểm nghiệm barbiturat).

2.3. Phổ hấp thụ UV

Hầu hết các barbiturat có phổ hấp thụ UV đặc trưng. Các phổ UV phụ thuộc vào pH của dung dịch.

3. TÁC DỤNG CỦA BARBITURAT

Các barbiturat có tính chất gây ngủ. Có thể chia barbiturat làm 4 loại dựa vào thời gian gây ngủ như sau:

+ Tác dụng dài (8 – 12 giờ) (Barbital, Phenobarbital, Butobarbital, Primidone) tan nhiều trong nước hơn các loại khác.

+ Tác dụng trung bình (4 – 8 giờ) (Amobarbital, Heptabarbital)

+ Tác dụng ngắn (1 – 3 giờ) (Pentobarbital, Cyclobarbital) và rất ngắn (1/2 – 1 giờ) (Methohexital, Thiopental) dùng gây mê. Loại này tan mạnh trong lipid và nhanh chóng di vào não gây hôn mê. Tiếp đó, nhanh chóng phân tán vào các mô khác do đó thời gian tác dụng của chúng ngắn hơn nhiều so với thời gian bán thải của chúng. Các barbiturat hấp thu nhanh qua niêm mạc dạ dày. Ở liều cao ức chế thần kinh trung ương, ức chế trung tâm vận mạch và hô hấp.

Gây rối loạn ý thức, rối loạn hô hấp, hạ huyết áp, làm mất phản xạ ho.

Tác dụng của các barbiturat còn tuỳ thuộc vào đặc điểm của người dùng như: sự nhạy cảm, tuổi, tình trạng gan thận, nghiện rượu, có thai...

Barbiturat được chuyển hoá ở gan, sau đó đào thải ra nước tiểu ở nguyên dạng hay các chất chuyển hoá. Ví dụ:

+ Barbital đào thải qua nước tiểu với 65 – 80% nguyên dạng.

+ Hexobarbital 15 – 20%.

4. ĐỘC TÍNH CỦA PHENOBARBITAL

Tác dụng phụ không mong muốn của phenobarbital (khoảng 1% trường hợp) gồm:

+ Buồn ngủ.

+ Có hồng cầu khổng lồ trong máu ngoại vi.

+ Thần kinh: rung giật nhãn cầu, mất điều hoà động tác, kích thích, lo sợ (người cao tuổi).

+ Da: nổi mẫn do dị ứng (người trẻ tuổi).

Phần lớn ngộ độc phenobarbital là do tự tử hoặc do đầu độc. Với liều gấp 5 – 10 lần liều ngủ, thuốc có thể gây nguy hiểm đến tính mạng.

– Triệu chứng ngộ độc:

+ Buồn ngủ, mất dần phản xạ. Nếu nặng mất hết phản xạ gân xương, phản xạ giác mạc.

+ Đồng tử giãn, nhưng vẫn còn phản xạ với ánh sáng.

+ Giãn mạch da và có thể hạ thân nhiệt (do giảm chuyển hoá chung).

+ Rối loạn hô hấp, nhịp thở chậm và nông.

+ Giảm lưu lượng hô hấp, giảm thông khí phế nang.

+ Rối loạn tuần hoàn: huyết áp hạ, trụy tim mạch.

+ Người bệnh hôn mê và chết do liệt hô hấp, phù não, suy thận cấp.

5. XỬ TRÍ NGỘ ĐỘC

5.1. Ngộ độc cấp

– Loại bỏ chất độc:

+ Rửa dạ dày bằng NaCl 0,9% hoặc $KMnO_4$ 0,1% ngay cả khi ngộ độc từ lâu. Lấy dịch rửa dạ dày để tìm độc chất.

+ Cho uống than hoạt để hấp phụ độc chất hoặc cho uống sorbitol 1 – 2g/kg.

– Đảm bảo thông khí: đặt ống nội khí quản, hút đờm, hô hấp nhân tạo, mở khí quản nếu cần

– Tăng đào thải bằng các phương pháp sau:

+ Gây lợi tiểu cưỡng bức: truyền dung dịch NaCl 0,9% hoặc glucose 5% (4 – 6 l/ngày).

+ Lợi niệu thẩm thấu: truyền tĩnh mạch chậm dung dịch mannitol (100 g/l) để tăng thải barbiturat

+ Kiềm hoá huyết tương: truyền tĩnh mạch dd natribicarbonat 1,4% (0,5 – 1 lít).

+ Lọc ngoài thận

+ Ngộ độc nặng, nồng độ barbiturat trong máu cao nên chạy thận nhân tạo.

– Đảm bảo tuần hoàn bằng cách:

+ Hồi phục nước, chất điện giải, thăng bằng acid–base.

+ Nếu trụy mạch: chống sốc, truyền noradrenalin, huyết tương, máu.

– Chống bội nhiễm, chú ý chăm sóc trong trường hợp hôn mê.

5.2. Ngộ độc mạn tính

– Thường gặp ở người lạm dụng thuốc dẫn đến nghiện.

– Biểu hiện: co giật, hoảng loạn, tinh thần mê sảng.

6. PHƯƠNG PHÁP KIỂM NGHIỆM

6.1. Định tính

– Barbiturat tác dụng với thuốc thử Millon trong môi trường trung tính hay acid cho kết tủa trắng ngả sang xám.

– Với H_2SO_4: hoà tan barbiturat trong H_2SO_4. Thêm nước sẽ thấy xuất hiện các tinh thể đặc trưng của các barbiturat.

– Phản ứng Parris: tạo phức có màu hồng với cobalt nitrat và dietylamin trong metanol. Phản ứng này không ưa nước, phát hiện đến 0,03mg barbiturat trong mẫu thử nhưng không đặc hiệu. Các chất có nhóm –CO–NH–CO– đều dương tính với phản ứng này.

– Cũng có thể dùng phương pháp sắc ký giấy để phân biệt các barbiturat. Dung môi là n–butanol bão hoà dung dịch amoniac 6N. Phát hiện bằng các thuốc thử tạo màu (thuốc thử $HgCl_2$ –diphenylcarbazon; dung dịch $KMnO_4$ 1‰; dung dịch $HgNO_3$).

Với phương pháp sắc ký lớp mỏng thường dùng silicagel G với dung môi là: cồn isopropyl – cloroform – amoniac đậm đặc (90:90:20). Phát hiện bằng các thuốc thử tạo màu như phương pháp sắc ký trên giấy.

6.2. Định lượng

6.2.1. Phương pháp đo quang (phản ứng Parris áp dụng bởi Zwikker)

Mẫu thử được chiết với cloroform trong môi trường acid. Cho tác dụng với 0,2ml cobalt acetat khan trong metanol khan và 0,6ml isopropylamin 5% trong metanol. Trộn đều, đo mật độ quang ở 565nm và so với mẫu chuẩn.

6.2.2. Phương pháp đo phổ UV

Phổ hấp thụ tử ngoại của 3 nhóm barbiturat khác nhau tuỳ theo pH dung dịch. Các cực đại hấp thụ của các nhóm barbiturat phụ thuộc theo pH dung dịch được trình bày trong bảng 6.2 sau:

Bảng 6.2. Các cực đại hấp thụ của các barbiturat theo pH dung dịch

	NaOH 0,1N	pH = 10–10,5
Barbiturat dẫn xuất thế 5,5	235 nm	240 nm
Barbiturat dẫn xuất thế 1,5,5	243 nm	Không có
Thiobarbiturat	305 nm	285 nm và 235 nm

Đo mật độ quang của các barbiturat ở cực đại hấp thụ, so với đường chuẩn.

6.2.3. Phương pháp sắc ký khí

Thường áp dụng định lượng trong các mẫu huyết tương hoặc huyết thanh. Mẫu thử được chiết xuất với cloroform và được so với các mẫu chuẩn cũng trong cloroform.

Các hợp chất barbiturat được nhận diện bởi việc so sánh thời gian lưu với các mẫu tham chiếu. Định lượng bằng cách so với một gam chuẩn.

7. GIẢI THÍCH KẾT QUẢ KIỂM NGHIỆM

7.1. Việc xác định nồng độ trong máu với việc điều trị

Việc xác định nồng độ không có cơ sở kết luận ngộ độc (do nồng độ gây độc thay đổi tuỳ loại barbiturat). Do đó cần xác định rõ barbiturat loại nào.

Chú ý:

+ Sự nhạy cảm của từng cá thể (ở một số người liều điều trị có thể chết, một số chịu được liều rất cao).

+ Xem xét sự có mặt các chất làm tăng tác dụng của barbiturat (rượu, morphin, clopromazin...).

7.2. Nồng độ barbiturat trong máu với việc giám định hoá pháp

Các vấn đề đặt ra là nạn nhân tử vong do ngộ độc trường diễn hay do tự sát

và đã uống với liều bao nhiêu. Để xác định điều này tác giả Wright đã đề nghị lập một tỷ số:

$$\frac{[\text{barbiturat / máu}]}{[\text{barbiturat / gan}]}$$

Nếu tỷ số >> 1: nạn nhân đã uống một liều rất cao.

Tỷ số khoảng 1: ngộ độc trường diễn.

Tuy nhiên tỷ số này không có giá trị đối với các trường hợp đã uống từ 12 – 15 giờ trở lên (do thuốc đã phân bố khắp các cơ quan và dịch cơ thể).

Để khắc phục điều này, tác giả Kohn–Abrest đã đề nghị cách ước lượng liều uống dựa vào lượng barbiturat tìm thấy trong phủ tạng như sau:

– Nếu thấy vài decigam: nạn nhân uống một liều lớn tới vài gam.

– Nếu thấy vài centigam: nạn nhân uống một liều không quá 2g.

– Nếu thấy lượng ít, hoặc không tìm thấy: liều uống không quá 1g.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Theo Kohn–Abrest thì nếu tìm thấy vài decigam barbiturat trong phủ tạng nạn nhân thì có nghĩa là:
   a) Nạn nhân đã uống một liều tới vài gam
   b) Nạn nhân đã uống một liều tới vài chục gam
   c) Nạn nhân đã uống một liều không quá 2 gam
   d) Nạn nhân đã uống một liều không quá 1 gam
2. Các phổ UV của các barbiturat phụ thuộc vào
   a) pH của dung dịch
   b) Loại barbiturat
   c) Nồng độ của dung dịch
   d) a, b đều đúng
3. Tỷ số Wright chỉ có giá trị đối với các trường hợp đã uống barbiturat
   a) Dưới 12 giờ
   b) Dưới 36 giờ
   c) Dưới 48 giờ
   d) a, b, c đều sai

4. Khi ngộ độc cấp tính phenobarbital thì đồng tử

a) Giãn ra

b) Co lại nhưng vẫn còn phản xạ với ánh sáng

c) Đồng tử không phản xạ với ánh sáng

d) Không ảnh hưởng đến đồng tử

5. Amobarbital là loại barbiturat có tác dụng

a) Ngắn

b) Dài

c) Rất ngắn

d) Trung bình

Điền từ hoặc cụm từ thích hợp vào chỗ trống trong các câu sau:

6. Barbiturat được chuyển hoá ở ....., sau đó đào thải ra .....

7. Amobarbital là loại barbiturat có tác dụng ....

8. Các barbiturat tác dụng ngắn và rất ngắn thường dùng trong .....
Khi ngộ độc cấp tính phenobarbital thì đồng tử .....

9. Barbiturat được chuyển hoá ở ....., sau đó đào thải ra .....

10. Các phổ UV của các babiturat phụ thuộc vào ..... của dung dịch

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jacques Descotes, Francois Testud, Patrick Frantz, *Les urgences en Toxicologie*, Maloine, 1992.
2. M. Vaubourdolle et co, *Toxico logie*, Le Moniteur 1997.
3. Trần Tử An, *Môi trường và độc chất môi trường,* Trường Đại học Dược Hà Nội (lưu hành nội bộ), 2002.
4. Stephen A. Maisto, Mark Galizio, Gerard J. Connors, *Drug use and abuse,* Thomson Wadsworth, 2004.
5. Kent R.Olson, *Poisoning and drug overdose,* Mc Graw Hill Lange, 2007.
6. *A Guide to Practical Toxicology 2nd Edition*, Informa Healthcare USA, 2008.

Chương 7

CÁC CHẤT ĐỘC HỮU CƠ PHÂN LẬP BẰNG CÁCH CHIẾT Ở MÔI TRƯỜNG KIỀM

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được độc tính của thuốc phiện và các alcaloid của nó (chủ yếu là morphin).*
2. *Nêu được một số phương pháp định tính và định lượng của morphin.*
3. *Nêu được độc tính của một số các chất ma tuý tổng hợp.*
4. *Trình bày được độc tính và một số phương pháp kiểm nghiệm của cocain, atropin, aconitin.*
5. *Nêu được độc tính của amphetamin và dẫn xuất.*

Các chất độc mang tính base và trung tính chiết được bằng dung môi hữu cơ ở môi trường kiềm gồm:

– Các alcaloid.

– Các dẫn xuất phenothiazin.

– Một số dẫn xuất của benzodiazepin.

Các chất ma tuý

Trong chương này chỉ trình bày một số các alcaloid thuộc nhóm các chất ma tuý và một số các alcaloid có độc tính cao khác.

1. THUỐC PHIỆN VÀ CÁC ACALOID CỦA NÓ

Thuốc phiện (opium) là nhựa lấy từ vỏ quả xanh của cây thuốc phiện còn gọi là cây Anh túc (*Papaver somniferum, L Papaveraceae*). Nhựa này có màu nâu hoặc nâu đen, mùi rất đặc trưng, vị đắng.

1.1. Cây thuốc phiện

Là loại cây thảo, mọc hàng năm cao từ 0,5 – 1,5m, hoa có màu trắng, tím hoặc hồng. Có nhiều loại cây thuốc phiện:

– Cây thuốc phiện trắng (album): hoa trắng, hạt màu vàng nhạt (Iran, Thổ Nhĩ Kỳ, Ấn Độ).

– Cây thuốc phiện nhẵn (glabrum): hoa tím, hạt đen tím (Thổ Nhĩ Kỳ).

– Cây thuốc phiện đen (nigrum): hoa tím, hạt màu xám (châu Âu).

Ở Việt Nam có thuốc phiện trắng và đen, trồng ở các tỉnh biên giới Việt – Trung và Việt – Lào ở phía bắc.

1.2. Nhựa thuốc phiện

Trên thị trường có các dạng sau:

– Thuốc phiện sống (raw opium): nhựa phơi khô, đóng thành gói màu nâu đến nâu đen, mùi ngái đặc trưng, tan 1 phần trong nước.

– Thuốc phiện chín (prepared opium): sản phẩm nhựa thuốc phiện đã được tinh chế (hoà trong nước nóng, lọc, loại tạp, cô đặc đến khô). Thường thì cao có màu nâu đen, mùi đặc trưng.

– Sái thuốc phiện (opium dross): dạng than đen (hàm lượng morphin khá cao 3 – 8%).

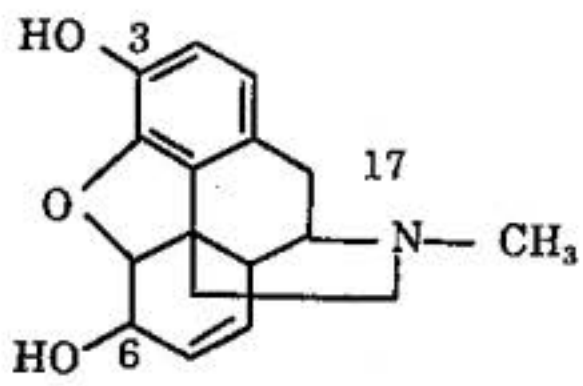
– Thuốc phiện y tế (medicinal opium): thuốc phiện tinh chế, loại tạp chất hàm lượng morphin từ 9,5 – 10,5%.

1.3. Thành phần hoá học

Trong thuốc phiện có trên 40 hợp chất alcaloid khác nhau, quan trọng nhất là morphin (từ 4 – 21% tuỳ theo loại và nguồn gốc), kế đến là codein (0,7 – 3%), narcotin (2 – 8%), thebaine (0,2 – 1%), papaverine (0,5 – 1,3%), narcein (khoảng 0,2%).

1.4. Morphin ($C_{17}H_{19}N0_3$)

Tên hoá học: (5,6)–7,8–didehydro–4,5–epoxy–17–methylmorphinan–3,6–diol.



Hình 7.1. Công thức cấu tạo của morphin

– Trong y học morphin dùng ở dạng hydroclorid, tan trong nước (4 – 5% ở 15°C và 50% ở 100°C).

Cấu trúc của morphin có 3 đặc điểm:

+ Nhóm amin bậc ba ở N_{17} mang tính base và nhóm phenol ở C_3, do đó có tính lưỡng tính.

+ Chức alcol bậc hai ở C_6 dễ bị oxy hoá thành ceton.

+ Có liên kết đôi dễ bị hydro hoá (tạo dihydromorphin).

Morphin có thể sử dụng để tổng hợp nhiều hợp chất có tác dụng dược lý khác nhau được trình bày trong bảng sau

Bảng 7.1. Morphin và các dẫn chất

Tên	C3	C6	N17
Morphin	–OH	–OH	$–CH_3$
Heroin	$–OCOCH_3$	$–OCOCH_3$	$–CH_3$
Hydromorphon	–OH	= O	$–CH_3$
Dionin	$–OC_2H_5$	–OH	$–CH_3$
Oxycodon	$–OCH_3$	= O	$–CH_3$
Codein	$–OCH_3$	–OH	$–CH_3$
Nalorphin	–OH	–OH	$–CH_2–CH = CH_2$
Naloxone	–OH	= O	$–CH_2–CH = CH_2$
Naltrexon	–OH	= O	$–CH_2–\nabla$

1.5. Heroin (Diacetyl morphin)

– Tác dụng và độc tính mạnh hơn morphin.

– Giảm đau, chữa ho rất mạnh nhưng độc và dễ gây nghiện nên ít dùng trong y học.

– Tổng hợp bằng cách đun nóng morphin với anhydrid acetic. Cho tác dụng với amoniac sẽ thu được heroin dạng base. Hoà vào cồn tuyệt đối bão hoà khí HCl thu được heroin dạng hydroclorid.

1.6. Độc tính của thuốc phiện

Đầu tiên là kích thích, sau đó mới gây ngủ. Độc tính của các loại rất khác nhau: ví dụ morphin là một thì heroin là 5 và codein là 0,25. Trẻ em và người có bệnh gan rất nhạy cảm với opium và morphin. Người bệnh do kích thích thần kinh và người nghiện chịu được liều cao.

1.7. Hấp thu của các opioid

Hầu hết các opioid hấp thu qua đường tiêu hoá và tác dụng mạnh hơn khi dùng đường tĩnh mạch. Hầu hết các opium hấp thu qua niêm mạc mũi, phổi. Opium thường được hút, heroin thường hít qua mũi. Các Opiate (thuốc có thuốc phiện) cũng hấp thu qua đường dưới da và tiêm bắp.

Heroin có thể chích vào tĩnh mạch. Khi vào máu, các opiate sẽ phân tán khắp cơ thể và tích tụ trong thận, phổi, gan, lách, hệ tiêu hoá, cơ, não.

Chỉ một lượng nhỏ morphin được hấp thu qua hàng rào máu não trong khi heroin hấp thu qua hàng rào máu não nhiều hơn, do đó tác động mạnh hơn.

Hầu hết các opiate chuyển hoá ở gan và bài tiết ở thận.

Sự bài tiết opiate nhanh, khoảng 90% được bài tiết trong vòng 1 ngày sau khi sử dụng. Vết morphin có thể lưu lại trong nước tiểu từ 2 – 4 ngày sau khi sử dụng.

1.8. Tác động dược lý

Các opiate tác động lên não tương tự như endorphin (chất chuyển vận thần kinh tự nhiên), tạo cảm giác sảng khoái đồng thời có tác dụng làm giảm cơn đau.

Chủ yếu được dùng chữa các chứng đau nghiêm trọng.

Các opiate ức chế hô hấp, làm hạ thân nhiệt, gây co đồng tử.

Khi dùng thường xuyên opiate gây ra sự dung nạp và hội chứng thiếu thuốc. Khi nghiện heroin thì hội chứng cai nghiện phức tạp hơn.

1.9. Hội chứng thiếu thuốc

Hội chứng xuất hiện sau khi dùng nhiều lần heroin, morphin hay các opiate tổng hợp khác từ 1 đến 2 tuần.

Triệu chứng sẽ càng nặng hơn đối với người đã sử dụng lâu dài và với liều cao.

Triệu chứng sớm sẽ xuất hiện từ 8 – 12 giờ sau liều cuối cùng giống như cúm: chảy nước mũi, nước mắt, mồ hôi, ngứa, run... Triệu chứng sẽ tăng nặng theo thời gian và xuất hiện triệu chứng mới: chán ăn, đồng tử giãn, chân lông dựng đứng, nổi da gà (goose–bumps). Các triệu chứng tiếp tục nặng và đạt đỉnh sau 48 – 72 giờ. Nhịp tim nhanh, huyết áp tăng, nôn mửa, tiêu chảy, toát mồ hôi nhiều, đau xương rồi liệt co cứng tay chân. Một vài triệu chứng khác thường xuất hiện như: hồi phục khả năng sinh lý bao gồm sự cương cứng và xuất tinh ở nam, cảm giác khoái cảm ở nữ.

1.10. Ngộ độc cấp

Sau 15 – 30 phút ngộ độc liều lớn nạn nhân thấy: buồn nôn và nôn, buồn ngủ và ngủ say. Nạn nhân bị mất phản ứng khi kích thích, mất phản xạ mắt, nuốt. Sau đó hô hấp bị ức chế, nạn nhân ngừng thở tím tái, nạn nhân chết sau 2 – 3 giờ do suy hô hấp.

Với morphin các triệu chứng xuất hiện nhanh, với opium và các chế phẩm của nó thì chậm hơn.

Xử trí: uống than hoạt hoặc tanin, uống $KMnO_4$ 2‰ để oxy hoá morphin, đồng thời điều trị các triệu chứng.

1.11. Nghiện opioid và cai nghiện

Trước đây chủ yếu là hút thuốc phiện còn hiện nay thường dùng heroin để tiêm. Việc cai nghiện dựa vào 2 nguyên tắc:

– Dùng các chất gây nghiện cùng nhóm nhưng độc tính thấp hơn, tác dụng kéo dài hơn (Methadone).

– Dùng các chất đối kháng với tác dụng dược lý của opioid (suy hô hấp, hôn mê, co đồng tử). Ví dụ nalorphin, naloxone và naltrexon. Naltrexon chống được tác dụng gây sảng khoái của opioid do vậy hiện nay được nhiều nơi sử dụng.

Ở Việt Nam hiện nay sử dụng một số bài thuốc đông y để xử lý hội chứng cai thuốc.

Khó khăn trong việc cai nghiện là người ta khó kiểm soát việc trồng trọt cây thuốc phiện trên thế giới cũng như trình độ tổng hợp hoá học ngày càng cao tạo ra nhiều chất có hoạt tính mạnh hơn cả các hợp chất tự nhiên và độc hại hơn.

Ví dụ:

+ Các dẫn xuất của fentanyl như metyl –3–fentanyl mạnh hơn heroin 1.000 lần.

+ Hỗn hợp 2 dẫn chất của metyl–3–fentanyl còn gọi là heroin tổng hợp dùng thay cho heroin.

1.12. Kiểm nghiệm

1.12.1. Định tính

a) Các thuốc thử chung của alcaloid: cặn khô của dịch chiết đem acid hoá bằng acid acetic 2% (1 – 2 giọt). Cho tác dụng với một số thuốc thử chung của alcaloid sẽ cho kết quả như trong bảng sau

Bảng 7.2. Phản ứng của morphin và các dẫn chất với một số thuốc thử chung của alcaloid

Thuốc thử / Hợp chất	TT Frohde (acid Molypdic 1% /H_2SO_4 đđ)	TT Marquis (Formol/H_2SO_4đđ) Tỷ lệ 1/30 thể tích	HNO_3 đậm đặc	Acid iodic***
Morphin	Tím	Đỏ tím	Đỏ	I_2
Codein	Lục	Đỏ tím	Không màu	Không
Heroin	Tím	Đỏ tím	Vàng	Không
Papaverin	Hồng	Đỏ hồng		
Narcotin	Xanh lục *	Tím**		

* Thừa thuốc thử có màu hồng;

** Thừa thuốc thử có màu lục, vàng;

*** Có thể dùng định lượng.

b) Sắc ký lớp mỏng:

Người ta sử dụng nhiều hệ dung môi để phân biệt các alcaloid của nhựa opi và một số chất tương tự. Có thể dùng etanol–dioxan–benzen–amonohydroxid (5:40:50:5).

Phát hiện bằng thuốc thử Frohde và kali iodoplatinat

c) Phổ UV

Phổ hấp thụ UV của morphin và dẫn xuất kém nhạy.

1.12.2. Định lượng

a) Phản ứng màu:

– Chức phenol của morphin cho phẩm màu azoic với acid sulfanilic và natri nitrit cho màu hồng.

– Dựa vào chức phenol nitroso hoá bằng $NaNO_2$ trong HCl tạo ra nitrosomorphin. Kiềm hoá bằng NH_4OH để chuyển sang dạng hỗ biến quinoimin màu hồng. Đo quang ở bước sóng 445nm.

– Dựa vào tính khử của chức phenol: cho phản ứng với acid iodic (KIO_3 $+H_2SO_4$) sẽ giải phóng iod. Chiết bằng cloroform. Thêm ammoniac tạo màu vàng xám bền vững. Đo quang.

Các phản ứng trên có độ nhạy xấp xỉ khoảng 10μg đặc hiệu cho morphin.

b) Phản ứng chiết cặp ion:

Các acid màu như heliantin và tropeolin OO sẽ tạo cặp ion với morphin, codein, heroin, metadon (pH tối ưu khoảng 5). Chiết bằng cloroform hoặc benzen. Đo quang.

Độ nhạy cao có thể đến 0,5μg (với benzen) nhưng không đặc hiệu.

c) Phản ứng huỳnh quang:

Morphin được oxy hoá bằng kali fericyanid ở pH = 8,5 tạo pseudomorphin. Kích thích bằng λ = 250nm sẽ phát huỳnh quang. Đo cường độ huỳnh quang ở bước sóng 440nm (chỉ có 1 đỉnh duy nhất).

Normorphin, n–allyl morphin, dihydromorphin và 6–acetylmorphin cũng cho huỳnh quang tương tự. Heroin, codein, metadon không cản trở.

Để xác định morphin, nước tiểu được coi là mẫu thử tốt nhất. Đôi khi có thể tìm trong máu, mật, não và gan. Trong nước tiểu, morphin ở dạng tự do khoảng 50%, còn lại là dạng kết hợp với acid glucuronic.

Trong kiểm nghiệm hoá pháp, do morphin rất dễ bị phân huỷ sau 1 – 2 tháng không còn trong cơ thể thối rữa, nên việc tìm thấy một lượng nhỏ cũng có ý nghĩa quan trọng.

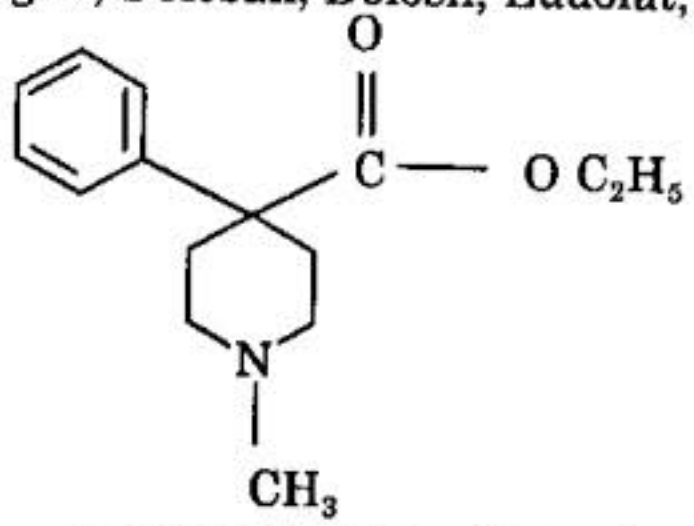
2. CÁC CHẤT MA TUÝ TỔNG HỢP

Cấu tạo đơn giản hơn morphin và có tác dụng giảm đau không kém thậm chí còn mạnh hơn. Các chất này cũng gây nghiện và bị lạm dụng nhiều.

2.1. Pethidine ($C_{15}H_{21}NO_2$)

Tên hoá học: Ethyl 1–methyl–4–phenylpiperidine–4–carboxylate

Biệt dược: Dolargan, Dolosan, Dolosil, Eudolat, Methedine, Dolivane....

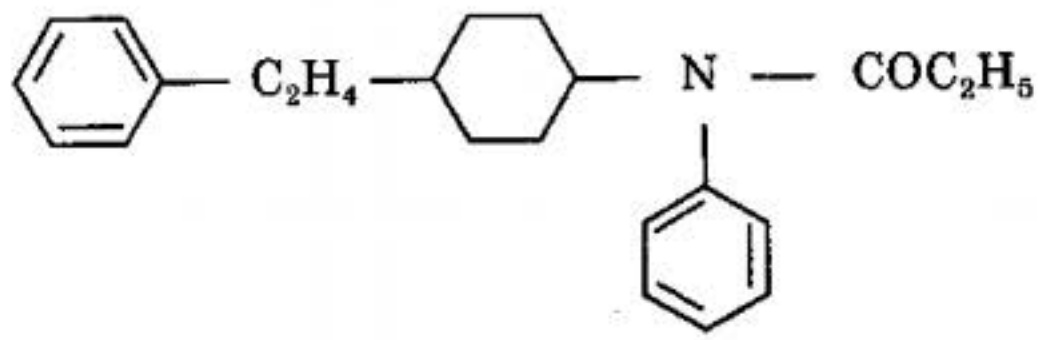


Hình 7.2. Công thức cấu tạo của pethidine

– Giảm đau như morphin.
– Ít độc hơn và khả năng gây nghiện chậm hơn.
– Điều trị giảm đau trong phẫu thuật, ung thư, đau do co thắt...
– Dùng dạng tiêm.

2.2. Fentanyl ($C_{22}H_{28}N_2O$)

Tên hoá học: *N*–(1–(2–phenylethyl)–4–piperidinyl)–*N*–phenylpropanamide.
Biệt dược: Fentanest, Sublimaze, Pentanyl, Sentonyl...

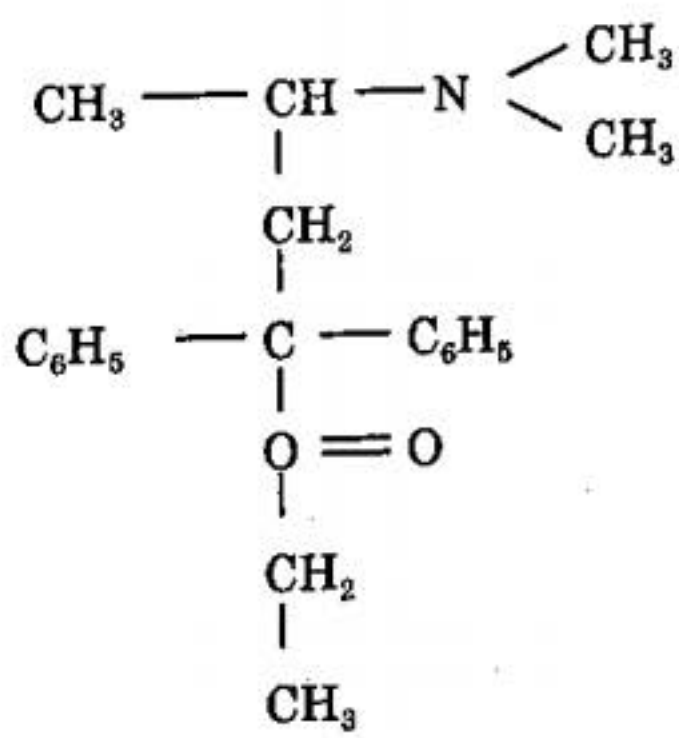


Hình 7.3. Công thức cấu tạo của fentanyl

– Giảm đau mạnh nhất hiện nay được sử dụng (gấp 100 lần morphin).
– Tác dụng ngắn và ức chế hô hấp mạnh.
– Thường được phối hợp với thuốc mê trong khoa gây mê.
– Dùng dạng tiêm.

2.3. Methadone ($C_{21}H_{27}NO$)

Tên hoá học: (*RS*)–6–(Dimethylamino)–4,4–diphenylheptan–3–one
Biệt dược: Amidone, Fenadone, Mecodine, Dolophil....



Hình 7.4. Công thức cấu tạo của methadone

– Hơi mạnh hơn morphin.
– Dung nạp chậm, triệu chứng thiếu thuốc nhẹ hơn morphin.
– Tác dụng kéo dài 8 – 12 giờ (morphin 4 – 5 giờ).

– Chỉ định như morphin và có thể dùng để cai nghiện bằng cách giảm liều từ từ (15 – 20mg/ngày, sau đó giảm liều. Thời gian từ 15 – 20 ngày).

– Dạng viên, thuốc tiêm.

3. CÁC CHẤT KÍCH THÍCH (STIMULANTS)

3.1. Cocain ($C_{17}H_{21}NO_4$)

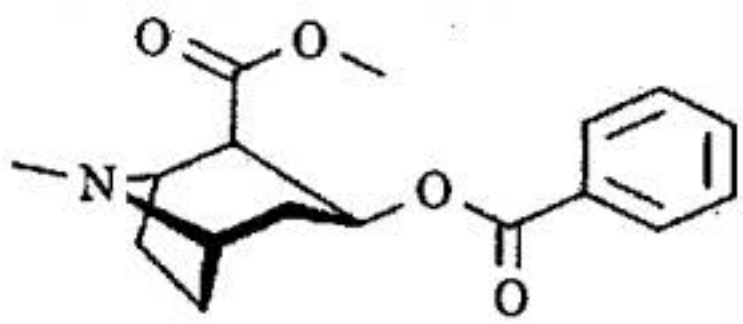
Tên hoá học: [1R–(exo,exo)]–3–(Benzoyloxy)–8–methyl–8–azabicyclo[3.2.1] octane–2–carboxylic acid methyl ester.

Là alcaloid chính của lá coca, tỷ lệ 0,3 – 1%.

Cây Coca (*Erythroxylon coca Lank, Erythroxylaceae)* là cây thân gỗ nguồn gốc Nam Mỹ chủ yếu Bolivia và Peru.

Có hai loại: *E. coca Lank* lá lớn to và dài trồng ở vùng cao Bolivia và Peru; *E. coca, var novogranatense* có lá tròn, rộng và mỏng hơn chỉ trồng ở Peru.

Hoạt chất có trong lá :



Hình 7.5. Công thức cấu tạo của cocain

Trong lá còn 3 alcaloid khác là:

– Cinamyl cocain.

– α–Trucillin.

– β–Trucillin.

Thuỷ phân các alcaloid trên cho Ergonin. Từ Ergonin có thể bán tổng hợp cocaine.

3.1.1. Độc tính

Thực tế cocain có tác dụng gây tê, liều nhỏ kích thích thần kinh trung ương gây khoan khoái. Khi dùng lâu gây nghiện dẫn đến thể lực và trí tuệ suy tàn.

Khi ngộ độc, sau giai đoạn kích thích (say, dễ chịu) sẽ xuất hiện các triệu chứng: mặt lạnh, mắt mờ, mạch nhanh, co giật và ngất.

Trường hợp ngộ độc nặng: xuất hiện động kinh, nôn, chết sau vài giờ.

Cocain hydroclorid là dạng phổ biến trên thị trường.

Liều chết của cocain cho người lớn khoảng 0,5g.

Người nghiện hay dùng dưới dạng hít trực tiếp (Snow) hay qua dụng cụ, mỗi

liều khoảng 10mg trong lọ thuỷ tinh. Khi hít cảm thấy hưng phấn, khoái cảm, sau chuyển sang ức chế có thể mê man.

Trên thị trường có thể gặp một số dạng phối hợp sau:

– Crack: cocain kết hợp với natri bicarbonat.

– Speedball: phối hợp cocain và heroin.

3.1.2. Kiểm nghiệm

Lấy dịch chiết cloroform, đun cách thuỷ đến khô để làm phản ứng Vitali: cho màu hồng (tương tự atropin).

Phổ UV: trong dung dịch H_2SO_4 0,5 N cocain có một cực đại chính ở 232nm và một cực đại thứ hai ở 274nm.

Phản ứng sinh học:

– Nhỏ một giọt dung dịch cocain 2% lên lưỡi, sau vài phút có cảm giác tê đặc biệt.

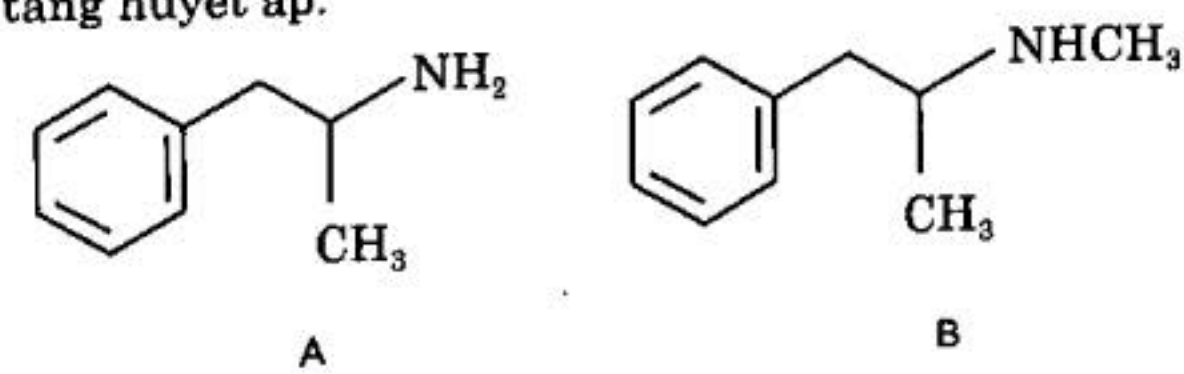
– Nhỏ 1 giọt dung dịch cocain (trung tính) vào mắt mèo, đồng tử mèo giãn ra.

Cocain dễ phân huỷ trong cơ thể. Do đó, nếu tìm thấy vết trong phủ tạng là rất có ý nghĩa.

3.2. Amphetamin ($C_{19}H_{13}N$) và dẫn xuất

Tên hoá học: (±)–1–phenylpropan–2–amine

Được tổng hợp từ năm 1932 tại Mỹ. Amphetamin có tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương rất mạnh đồng thời gây co mạch máu ngoại biên, tăng co bóp tim và tăng huyết áp.



Hình 7.6. Công thức cấu tạo của amphetamin (A) và metamphetamin (B)

Amphetamin là amin bậc nhất, có 1 C bất đối, có 3 dạng đồng phân D, L và racemic.

Người ta sử dụng các dạng:

+ Racemic amphetamin sulfat (metyl phenetylamin sulfat).

+ Dextro amphetamin sulfat (D–metyl phenetylamin sulfat).

+ Metamphetamin (Methylamphetamin).

Cả 3 đều là bột kết tinh màu trắng.

Amphetamin trong y học trị suy nhược thần kinh, tâm thần phân liệt, béo phì, chống mệt mỏi.

3.2.1. Độc tính

LD khoảng 0,25g cho người lớn.

Liều trị liệu có thể gây các triệu chứng: run, mất ngủ, bồn chồn, giãn đồng tử.

Liều cao: rối loạn thần kinh, tâm thần, co giật, tim đập nhanh, cao huyết áp động mạch, phù phổi cấp.

Liều cao với người nghiện: rối loạn về hành vi, hung hãn, nhầm lẫn, ảo giác nhất là thính giác.

Người nghiện thường tiêm tĩnh mạch 20 – 40mg/lần, 3, 4 lần/ngày. Nghiện nặng có thể dùng đến 600mg/ngày.

Drinemyl (amphetamin+amytal) là chế phẩm phổ biến ở Anh, Mỹ.

Xử trí ngộ độc: dùng barbiturat tác dụng kéo dài, chú ý theo dõi tim và huyết áp.

3.2.2. Các dẫn chất khác từ amphetamin

– Dexamphetamin.

– Levamphetamin.

– Levomethamphetamin.

– MDA (methylene dioxy amphetamin).

– MDMA (methylene dioxymethyl amphetamin) (biệt dược phổ biến là ECSTASY).

3.2.3. So sánh tác động của cocain và amphetamin

– Gần giống nhau ngoại trừ việc cocain biến dưỡng nhanh chóng hơn amphetamin: thời gian tác động ngắn hơn (20 – 80 phút so với 4 – 12 giờ).

– Đều tác động lên hệ thống các monoamin chuyển vận thần kinh, nhất là tác động làm tăng hoạt động tiết dopamin (dopaminergic).

– Đều là những chất kích thích hệ thần kinh giao cảm (sympathomimetic), làm tăng nhịp tim, tăng huyết áp, nhịp thở tăng, giãn đồng tử.

– Có các tác động khác của các chất kích thích như: làm chán ăn, tăng sự tỉnh táo, kích động.

– Liều thấp có tác dụng nâng cao thành tích trong một số lĩnh vực.

– Liều cao cocain và amphetamin có thể gây trạng thái hoang tưởng (rối loạn tâm thần thể kích động).

– Gây chết do quá liều.

– Dùng lâu gây nghiện.

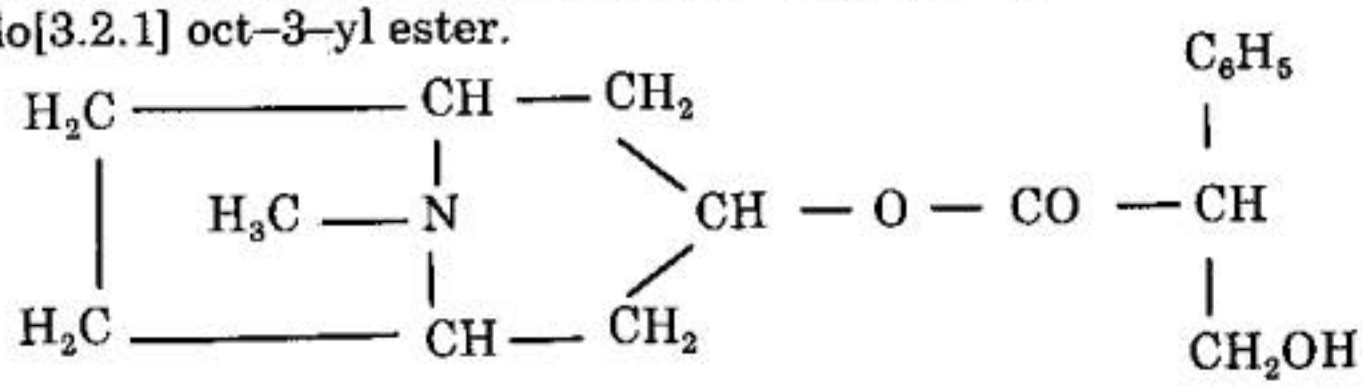
– Hội chứng thiếu thuốc: *trầm cảm, thèm thuốc cùng với một số ảnh hưởng thể chất khác khó xác định.*

– Ít gây hội chứng thiếu thuốc trầm trọng: *khả năng lạm dụng cao.*

– Ritalin (methyl phenidate), Adderall (amphetamin) và một số thuốc kích thích khác được sử dụng để trị chứng thiếu tập trung/ rối loạn hoạt động (hiếu động thái quá) (ADHD: attention deficit/hyperactivity disorder).

4. ATROPIN ($C_{17}H_{23}NO_3$)

Tên hoá học: endo–(±)—(hydroxymethyl) phenylacetic acid 8–methyl–8 azabicyclo[3.2.1] oct–3–yl ester.



Hình 7.7. Công thức cấu tạo của atropin

Một số cây thuộc họ *Solanaceae* như Belladona (*Atropa belladona*) và *Datura stramodium* họ *Solanaceae* có chứa các alcaloid độc: atropin, hyoscyamin. Ở Việt Nam có cây Cà độc dược (*Datura metel Lour*) cũng thuộc họ này.

4.1. Độc tính

Liều độc cho người lớn khoảng 100mg. Atropin và các alcaloid của nhóm này có tác dụng huỷ phó giao cảm: tim đập nhanh dẫn tới tăng huyếp áp tạm thời, giảm tiết dịch, đồng tử giãn... Khi bị ngộ độc, niêm mạc đường tiêu hoá bị khô đến nỗi nạn nhân không nuốt được dẫn tới không nói được. Nạn nhân bị kích thích thần kinh trung ương, có biểu hiện hoang tưởng, ảo giác, chóng mặt. Sau đó nạn nhân bị tê liệt và hôn mê dẫn đến tử vong sau 5 – 10 phút.

4.2. Xử trí

– Rửa dạ dày kịp thời với dung dịch tanin 4% hoặc lugol.

– Dùng barbiturat hay cloral hydrat để chống độc.

– Nếu nặng làm hô hấp nhân tạo.

4.3. Kiểm nghiệm

Dùng các thuốc thử chung của alcaloid.

– Với thuốc thử Marquis cho màu nâu chuyển sang nâu nhạt.

– Phản ứng với thuốc thử Vitali: cho màu tím bền (cô khô dịch cloroform với acid nitric đậm đặc; hoà với aceton khan và KOH 10% trong metanol).

– Phản ứng Wasicky: dịch chiết cloroform thêm vài giọt thuốc thử Wasicky (2g paradimetylaminobenzaldehyd/ 6g H_2SO_4 đđ và 3ml nước). Đun cách thuỷ sôi, có màu tím đỏ.

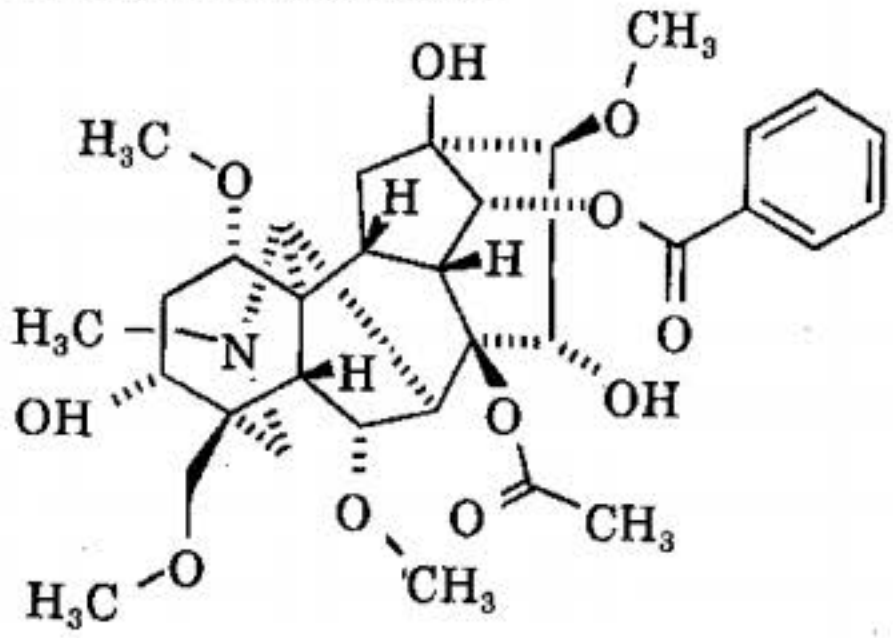
– Phản ứng sinh học: làm giãn đồng tử của mắt mèo hoặc thỏ.

– Phổ UV ít nhạy.

– Có thể xác định bằng sắc ký lớp mỏng.

5. ACONITIN $C_{34}H_{47}O_{11}N$

Tên hoá học: Acetylbenzoylaconin



Hình 7.8. Công thức cấu tạo của aconitin

Cây phụ tử *Aconitum napellus* chứa alcaloid chính là aconitin. Ngoài ra còn có Napellin, Japaconitin.

Y học cổ truyền hay dùng rễ phụ tử. Rễ phụ tử rất độc, 100g rễ tươi có 0,04g aconitin.

Nguyên nhân ngộ độc: uống quá liều, uống nhầm hoặc đầu độc hay tự tử.

5.1. Độc tính

– Rất độc, LD người lớn là 2 – 3mg.

– Liều 2mg đã gây ngộ độc nặng.

Triệu chứng ngộ độc bắt đầu bằng cảm giác kim châm ở lưỡi sau lan ra họng, mặt. Nạn nhân cảm thấy đầu to ra và có cảm giác kiến bò ở tay, ngón chân, sau bị tê. Bệnh nhân sợ hãi, nôn, chóng mặt, thân nhiệt hạ, nhịp thở chậm và chết.

5.2. Xử trí

– Loại chất độc ra khỏi cơ thể.

– Cho uống dung dịch lugol, tanin, sưởi ấm, điều trị triệu chứng.

5.3. Kiểm nghiệm

– Thử với dịch chiết cloroform trong môi trường kiềm nhẹ (với kiềm mạnh aconitin sẽ bị thuỷ phân).

– Cặn khô được thêm vào 5 –10 giọt nước brom và HNO_3 đậm đặc. Đun cách thuỷ, cặn có màu đỏ hoặc nâu. Thêm vài giọt $CuSO_4$ sẽ có màu xanh ve.

– Sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi: cyclohexan–cloroform–dietylamin (5:4:1). Phát hiện bằng dung dịch kali iodoplatinat.

– Phản ứng sinh học: tiêm cho chuột lang 1/40mg aconitin, chuột chết trong vòng 1/2 giờ với triệu chứng: *tiếng kêu rít, hai chân trước giãy giụa, lông dựng ngược, mồm nhai, mình run, nấc, chết do ngạt.*

Đánh giá kết quả:

Rất khó đánh giá kết quả vì rất độc, dùng liều nhỏ, phản ứng không đặc hiệu. Ngoài ra aconitin dễ bị thuỷ phân, lượng chiết ra không đủ làm phản ứng.

Nếu chết vì aconitin hay phụ tử, mổ tử thi sẽ không thấy có dấu hiệu đặc biệt, ngoài xung huyết ở niêm mạc miệng, dạ dày và ruột.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu sau bằng cách khoanh tròn vào chữ cái đầu câu

1. Tác dụng của heroin là
   a) Giảm đau, chữa ho rất mạnh
   b) Dễ gây nghiện
   c) Độc hơn morphin
   d) a, b, c đều đúng
2. Độc tính của thuốc phiện là
   a) Đầu tiên là ức chế hô hấp rồi gây ngủ
   b) Đầu tiên là kích thích rồi gây ngủ
   c) Gây ngủ rồi dẫn đến hôn mê
   d) Gây ngủ
3. Cocain có tác dụng:
   a) Gây tê
   b) Liều nhỏ kích thích thần kinh trung ương gây khoan khoái
   c) Gây ngủ
   d) a và b đúng
4. Có thể bán tổng hợp cocain từ
   a) Cinnamyl cocain
   b) α–Trucillin
   c) β–Trucillin
   d) Ergonin
5. Trong nước tiểu, morphin ở dạng tự do khoảng 50%, còn lại là dạng kết hợp
   a) Với acid glutamic
   b) Với acid glucuronic
   c) Với acid acetic
   d) a, b, c đều sai

6. Khi định lượng morphin bằng phương pháp đo huỳnh quang, bước sóng để đo cường độ huỳnh quang là:

a) 340 nm

b) 440 nm

c) 405 nm

d) a, b, c đều sai

7. Để xác định morphin mẫu thử được coi tốt nhất là

a) Huyết thanh

b) Máu toàn phần

c) Nước tiểu

d) a, b, c đều đúng

8. Người nghiện hay sử dụng cocain dưới dạng

a) Tiêm

b) Hít

c) Uống

d) a, b c đều đúng

9. So với amphetamin, cocain biến dưỡng

a) Chậm hơn amphetamin

b) Nhanh hơn amphetamin

c) Bằng amphetamin

d) Chậm hơn amphetamin khoảng 2 lần

10. Trong công thức cấu tạo của morphin, chức alcol bậc hai ở C6 dễ bị oxy hoá thành chức

a) Aldehyd

b) Acid

c) Ceton

d) a, b, c đều sai

11. Crack: là sản phẩm kết hợp của cocain với

a) Morphin

b) Heroin

c) Natri bi carboant

d) Natri hydroxid

12. Liều cao cocain và amphetamin có thể gây

a) Trạng thái trầm cảm

b) Trạng thái hưng phấn

c) Trạng thái hoang tưởng (rối loạn tâm thần thể kích động)

d) Trạng thái suy nhược

13. Xử trí ngộ độc amphetamin có thể dùng

a) Barbiturat tác dụng rất ngắn

b) Barbiturat tác dụng ngắn

c) Barbiturat tác dụng kéo dài

d) a, b, c đều sai

Trả lời đúng sai cho các câu hỏi sau bằng cách đánh dấu (X) vào cột Đ (cho các câu đúng), vào cột S (cho các câu sai)

STT	Nội dung	Đ	S
14	Khi nhỏ 1 giọt dung dịch cocain (trung tính) vào mắt mèo, người ta nhận thấy đồng tử co lại.		
15	Nicotin tồn tại lâu trong phủ tạng thối rữa.		
16	Hàm lượng morphin trong sái thuốc phiện (opium dross) thấp khoảng 0,5%.		
17	Trong công thức cấu tạo của morphin, chức alcol bậc hai ở C6 dễ bị oxy hoá thành ceton		
18	Khi định lượng morphin bằng phương pháp đo huỳnh quang, bước sóng để đo cường độ huỳnh quang là 340nm.		
19	Trong nước tiểu, morphin ở dạng tự do khoảng 50%, còn lại là dạng kết hợp với acid glutamic.		
20	Người nghiện hay sử dụng cocain dưới dạng tiêm.		

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jacques Descotes, Francois Testud, Patrick Frantz, *Les urgences en Toxicologie*, Maloine, 1992.
2. M. Vaubourdolle et co, *Toxicologie*, Le Moniteur, 1997.
3. Trần Tử An, *Môi trường và độc chất môi trường*, Trường Đại học Dược Hà Nội (lưu hành nội bộ), 2002.
4. Stephen A. Maisto, Mark Galizio, Gerard J. Connors, *Drug use and abuse*, Thomson Wadsworth, 2004.
5. Kent R.Olson, *Poisoning and drug overdose*, Mc Graw Hill Lange, 2007.
6. *A Guide to Practical Toxicology*, 2nd Edition, Informa Healthcare USA, 2008.

Chương 8

THUỐC BẢO VỆ THỰC VẬT

MỤC TIÊU

1. *Trình bày được về các mặt cấu tạo hoá học, nguyên nhân ngộ độc, sự biến dưỡng, độc tính, triệu chứng ngộ độc, điều trị và kiểm nghiệm của thuốc diệt côn trùng hữu cơ có clo và có phospho.*
2. *Giới thiệu tóm tắt được thuốc diệt côn trùng dị vòng carbamat.*
3. *Trình bày được các thuốc diệt côn trùng hữu cơ thực vật (chủ yếu là nicotin).*
4. *Trình bày tóm tắt được các thuốc diệt chuột (chủ yếu là hydrophosphur và Strychnin) và các thuốc diệt cỏ (chủ yếu là 2,4 D và 2, 4, 5 T).*

1. PHÂN LOẠI CÁC CHẤT BẢO VỆ THỰC VẬT

Các thuốc bảo vệ thực vật có thể phân loại theo ba cách là:

– Phân loại theo công dụng gồm: thuốc diệt côn trùng, diệt nấm, diệt virus, diệt cỏ, diệt chuột...

– Phân loại theo đường xâm nhập gồm: đường tiếp xúc, đường tiêu hoá, đường mao mạch, đường hô hấp ....

– Phân loại theo bản chất hoá học gồm: vô cơ và hữu cơ.

Thông thường người ta kết hợp giữa phân loại theo công dụng và theo bản chất hoá học. Cách phân loại này cũng được áp dụng trong chương này gồm các thuốc sau:

– Thuốc diệt côn trùng.

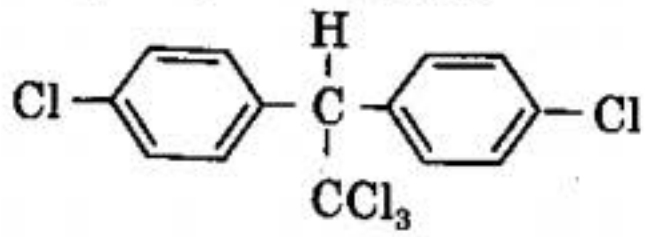
– Thuốc diệt chuột.

– Thuốc diệt cỏ.

2. THUỐC DIỆT CÔN TRÙNG HỮU CƠ CÓ CLO

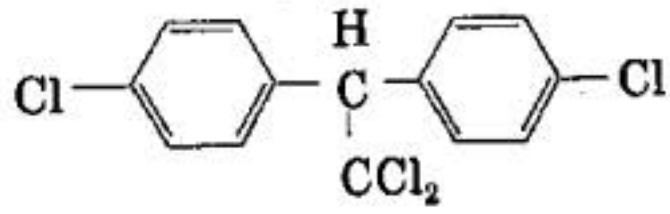
2.1. Dẫn xuất clo của etan (dẫn xuất clorobenzen): gồm một số chất tiêu biểu sau:

– DDT (dicloro diphenyl tricloetan)

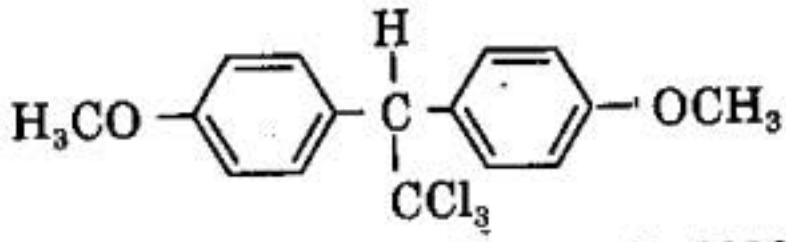


– DDD (dicloro diphenyl dicloetan)

DDT bị cấm sử dụng trong nông nghiệp tại Mỹ và rút số đăng ký 1/1/1973 và cho đến 1976 bị cấm sử dụng trên toàn nước Mỹ. Ở các nước đang phát triển kể cả Việt Nam vẫn còn sử dụng DDT, Lindan. Tại Việt Nam, DDT vẫn được phép sử dụng trong ngành Y tế để phòng chống sốt rét đến 1995.

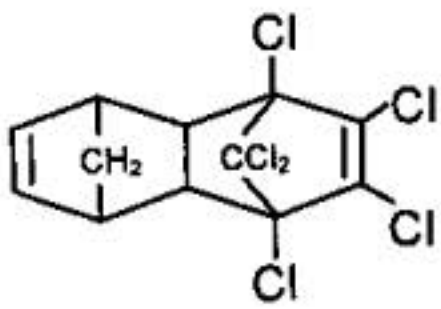


– Methoxy clo



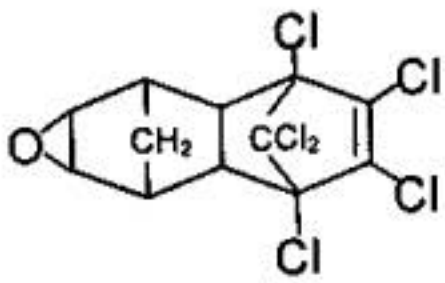
Methoxy clo ít độc hơn DDT, LD_{50} ở chuột là 6000mg/kg so với 250mg/kg của DDT. Chất này không gây ung thư, không tích tụ lâu trong mô mỡ. Thời gian bán huỷ trong mô mỡ của chuột là 2 tuần so với 6 tháng đối với DDT.

2.2. Một số dẫn xuất của các cyclodien



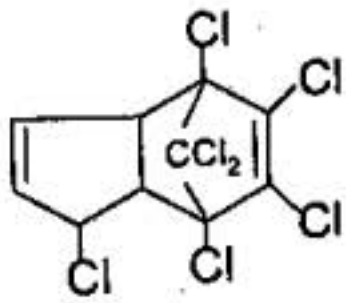
Aldrin

(1,2,3,4,10,10–Hexachloro–1,4,4a,5,8,8a–hexahydro–1,4:5,8–dimethanonaphthalene)



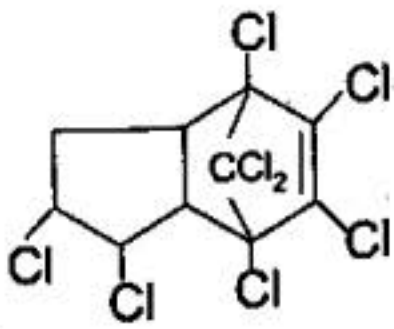
Dieldrin

(1a*R*,2*R*,2a*S*,3*S*,6*R*,6a*R*,7*S*,7a*S*)-3,4,5,6,9,9–hexachloro–1a,2,2a,3,6,6a,7,7a–octahydro–2,7:3,6 dimethanonaphtho[–*b*]oxirene



Heptaclor

(1,4,5,6,7,8,8-Heptachloro–3a,4,7,7a–tetrahydro–4,7–methano–1*H*–indene)



Chlordane

(Octachloro–4,7–methanohydroindane)

2.3. Dẫn xuất clo của các hydrocarbon no khác

2.3.1. Dẫn xuất của cyclohexan gồm:

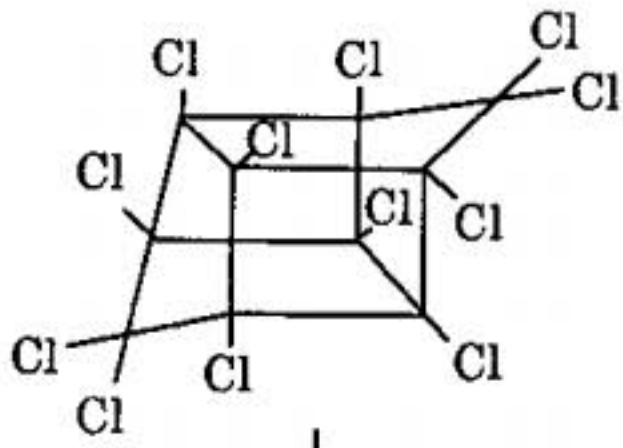
– HCH: hexaclocyclohexan.

– Lindane: đồng phân γ của HCH.

– Toxaphene (Chlocamphene $C_{10}H_{10}C_{18}$).

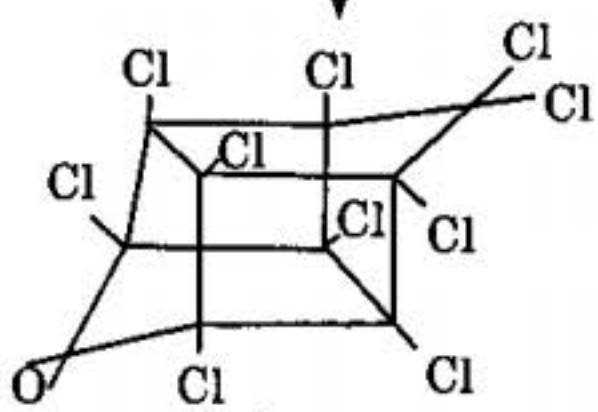
2.3.2. Mirex

Khi vào cơ thể sẽ chuyển thành chlordecone tác động mạnh hơn.



Mirex (1,1a,2,2,3,3a,4,5,5,5a,5b,6–dodecachlorooctahydro–1*H*–1,3,4–(methanetriyl)cyclobuta[*cd*]pentalene)

Chuyển hoá thành



Chlordecone (1,1a,3,3a,4,5,5,5a,5b,6-Decachlorooctahydro–2*H*–1,3,4–(methanetriyl)cyclobuta[*cd*]pentalen-2-one)

– Mirex gây ô nhiễm sữa.

– Ức chế hệ thống cytochrom P_{450}.

2.4. Hoàn cảnh nhiễm độc

– Nhiễm độc cấp tính clo hữu cơ bao gồm: nhiễm độc khí clo và nhiễm độc qua đường tiêu hoá, qua da...

– Các hợp chất clo hữu cơ được tích lũy trong các tổ chức mỡ của cơ thể gây độc.

– Nhiễm độc nghề nghiệp có biểu hiện như viêm da dị ứng, rối loạn huyết học.

2.5. Sự biến dưỡng

Một số chất khi vào cơ thể sẽ chuyển hoá thành những chất độc hơn tan trong lipid. Một số chất khác lại chuyển hoá thành những chất ít độc hơn ở dạng acid, tan nhiều trong nước và đào thải ra nước tiểu.

2.6. Độc tính

Các thuốc diệt côn trùng hữu cơ có clo, có độc tính đối với hệ thần kinh. Sự xuyên thấu qua da của độc chất phụ thuộc vào dung môi pha thuốc và cả tính tan trong lipid ít hay nhiều của độc chất.

Các thuốc này có tác dụng diệt côn trùng do tiếp xúc.

Các thuốc này có ảnh hưởng đến gan, cơ quan tạo máu.

2.7. Cơ chế tác động

Các thuốc diệt côn trùng hữu cơ có clo liên kết với một số thành phần sợi trục thần kinh, cản trở vận chuyển các ion Na^+, K^+ qua màng, làm mất điện thế màng tạo nên sự dẫn truyền xung động thần kinh, do đó làm tê liệt hệ thần kinh.

Các chất này cũng ức chế hoạt tính enzym ATPase và một số enzym khác, làm tế bào thần kinh bị nhiễm độc.

Côn trùng khi bị nhiễm độc thần kinh, lúc đầu có biểu hiện kích động, sau đó co giật và cuối cùng là tê liệt rồi chết.

2.8. Triệu chứng ngộ độc

– Cấp tính (do uống nhầm hoặc tự tử) có các triệu chứng sau:

+ Hệ tiêu hoá: ói mửa, tiêu chảy.

+ Hệ thần kinh: nhức đầu, co giật, giãy giụa rồi tê liệt hệ thần kinh trung ương.

Trụy tim mạch, chết vài giờ sau. Có khi chết tức thì do ngừng hô hấp đột ngột hoặc do phù phổi cấp và chết trong vòng vài phút.

– Mạn tính (tiếp xúc dài ngày với chất độc): mô mỡ sẽ tích tụ dần chất độc, chủ yếu mô thần kinh dẫn đến tổn thương mô thần kinh (gây co quắp, tê liệt). Gan, thận suy và rối loạn huyết học.

2.9. Trị liệu

– Trường hợp nhiễm độc qua da, qua đường hô hấp:

+ Đưa nạn nhân ra khỏi nơi nhiễm độc, cởi áo quần, tắm với nhiều nước và xà phòng.

+ Nếu dính vào mắt: rửa bằng nước muối sinh lý 0,9% hay nước sạch.

+ Cho thở oxy nếu cần.

– Nhiễm độc do đường tiêu hoá:

+ Làm nôn hay rửa dạ dày hoặc cho uống thuốc xổ muối.

+ Cấm dùng thuốc tẩy dầu, không dùng sữa, dầu ăn hay rượu.

+ Nằm nghỉ, yên tĩnh, cho thở oxy.

Uống hoặc tiêm dung dịch kiềm để chống toan huyết.

Chống co giật bằng các loại barbituric, diazepam.

Hồi sức hô hấp, tuần hoàn, đặt nội khí quản, hô hấp hỗ trợ.

Ăn ít chất béo, giàu protein và đường.

Tiêm calcigluconat (chống co giật).

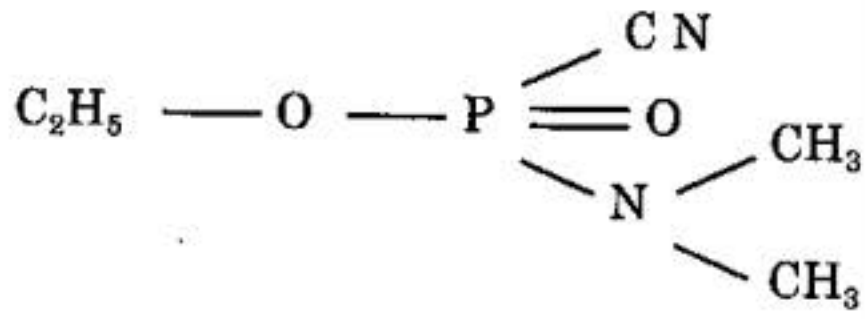
Giữ ấm, tránh lạnh đột ngột (đề phòng phù phổi). Cho codein nếu ho.

3. THUỐC DIỆT CÔN TRÙNG HỮU CƠ CÓ PHOSPHO

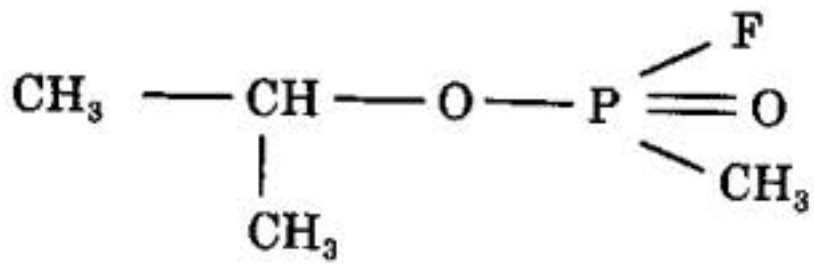
Các hợp chất hữu cơ có phospho được nghiên cứu sản xuất từ 1942, khởi đầu như các vũ khí hoá học. Đến nay đã có trên 60.000 hợp chất được đưa vào sử dụng với nhiều tên thương mại khác nhau.

Một số chất được sử dụng như vũ khí hoá học như:

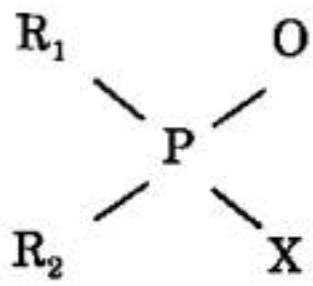
Tabun (Dimetyl amido etyl cyano phosphat).



Sarin (Metyl fluoro phosphat isopropyl)



Các hợp chất hữu cơ có phospho được dùng làm thuốc diệt côn trùng có công thức tổng quát sau:



R_1, R_2 : ankyl, aryl

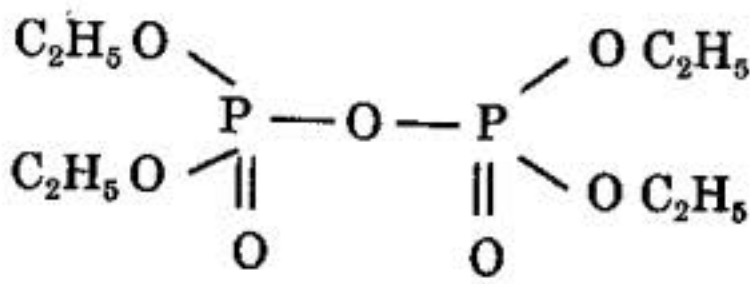
X : halogen, P, CN^-

O : có thể thay bằng S

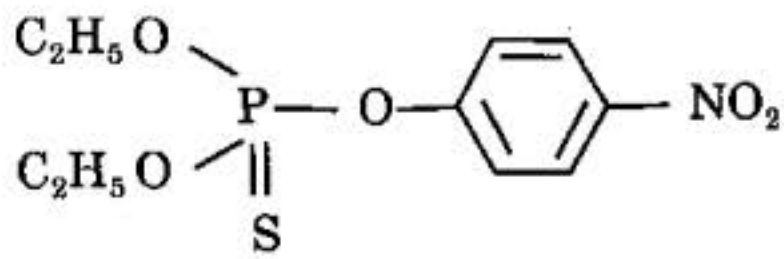
Hình 8.1. Công thức tổng quát của các hợp chất hữu cơ có phospho

Một số chất tiêu biểu sau:

T.E.P.P (Tetra etyl pyrophosphat)

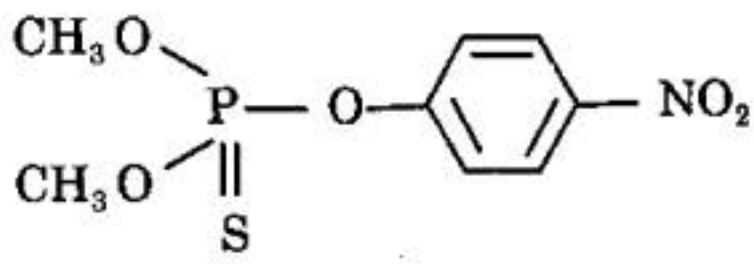


Parathion (Dietyl–p–nitrophenyl monothiophosphat)



(Thiophos*)

Metyl parathion (Dimetyl–p–nitrophenyl monothiophosphat)



(Wolphatox*)

3.1. Các nhóm hợp chất phospho hữu cơ

Dẫn xuất phosphat: Dichlorvos, Monocrotophos, Chlorphenviphos.

Dẫn xuất phosphonat: Chlorophos (Dipterex*).

Dẫn xuất thiophosphat: Diazinon (Basudin*), Cyanophenphos, Isophenphos.

Dẫn xuất dithiophosphat: Malathion (Carbofos*), Dimethoat (Bi–58*).

Dẫn xuất thiophosphoramid: Acephat, Methamidophos (Monitor*).

*Chú thích: * chỉ tên thương mại của các hợp chất.*

3.2. Sự biến dưỡng

Các thuốc diệt côn trùng hữu cơ có phospho ít tích tụ trong lipid và chịu sự thoái hoá sinh học nhanh chóng.

Ví dụ: Parathion khi vào cơ thể sẽ chuyển hoá thành paraoxon (dietyl p–nitrophenyl phosphat) có tác động rồi tiếp tục chuyển hoá thành p–nitrophenol đào thải ra nước tiểu.

Việc xác định p–nitrophenol trong nước tiểu là một thông số xác định việc nhiễm thuốc diệt côn trùng hữu cơ có phospho.

3.3. Nguyên nhân ngộ độc

– Ngộ độc qua đường hô hấp: hít vào dò cháy kho, hoặc cháy phương tiện vận tải.

– Ngộ độc qua da: khi mang vác, phun thuốc, máy bị hở, đùa nghịch phun vào nhau, rửa tay sơ sài sau khi phun.

– Đường tiêu hoá (đây là đường ngộ độc chủ yếu): uống nhầm, ăn nhầm (do rau cải, hoa quả xử lý bằng phospho hữu cơ ngắn ngày trước khi thu hái).

– Tự tử.

– Ngộ độc do pha vào rượu để làm tăng độ rượu.

3.4. Độc tính

Các thuốc diệt côn trùng hữu cơ có phospho ức chế enzym cholinesterase làm acetylcholine tích tụ trong máu gây nhiễm độc.

Tác động của độc chất bị hạn định tại chỗ (hít vào thì ở phổi, tiếp xúc thì ở da, mắt). Thường hít vào thì tác động nhanh hơn uống.

3.5. Triệu chứng ngộ độc

– Chú ý: mùi hơi thở, chất nôn hay chất thấm vào quần áo của nạn nhân có mùi hắc đặc biệt tương tự như mùi tỏi.

– Về mặt lâm sàng mang tính điển hình phối hợp giữa hai hội chứng nhiễm độc sau:

a) Cường giao cảm kiểu muscarin (ngược với atropin) gồm các triệu chứng sau:

+ Tăng tiết dịch: nước bọt, mồ hôi, phế quản.

+ Co thắt phế quản gây suy hô hấp cấp.

+ Nhịp tim chậm có thể dẫn tới ngừng tim.

+ Đồng tử co có khi chỉ còn nhỏ như đầu kim.

b) Thần kinh kiểu nicotin:

+ Co giật các thớ cơ: mi mắt, cơ mặt, rụt lưỡi, co cơ cổ và lưng, có khi co cứng toàn thân.

+ Nặng thì hôn mê.

3.6. Trị liệu

– Rửa dạ dày với nhiều nước, nước ấm.

– Cho atropin: nếu nặng có thể dùng tới 20 – 60mg. Tiêm tĩnh mạch 2, 5, 10mg cứ 10 phút 1 lần cho đến khi da nóng, đồng tử giãn 5mm. Sau đó tiêm atropin dưới da và duy trì cho đến khi cần thiết.

– Có thể dùng P.A.M (2–pyridin aldoxim iodometylat) để giải phóng cholinesterase

– Đặt ống nội khí quản. Hô hấp hỗ trợ có khi kéo dài đến hàng chục ngày.

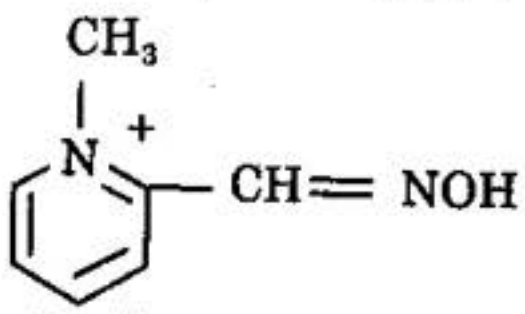
– Chú ý hút đờm dãi.

– Chăm sóc dinh dưỡng nhất là trong trường hợp hôn mê và thở máy kéo dài, cho kháng sinh để phòng bội nhiễm.

3.7. Các oxime dùng điều trị ngộ độc

3.7.1. PAM (2 pyridin–aldoxim iodometylat)

Còn có tên là Pralidoxime (Contrathion*)

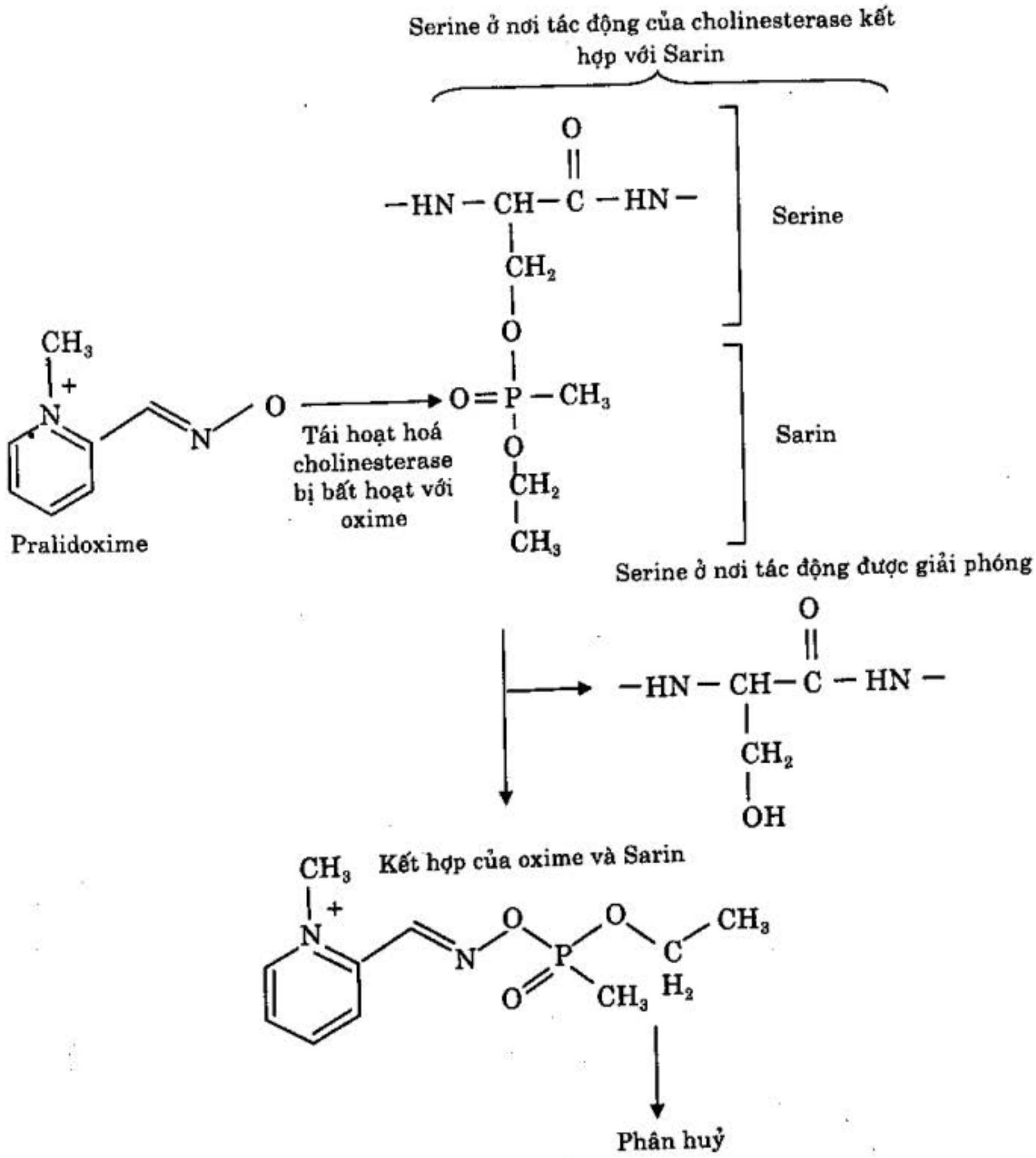


Pralidoxime

Pralidoxime có tác dụng tăng cường thuỷ phân liên kết cholinesterase và chất hữu cơ có phospho và thành lập phức hợp giữa pralidoxime và chất hữu cơ có phospho.

Tuy nhiên việc sử dụng chỉ có hiệu lực sớm khi sự phosphoryl hoá còn thuận nghịch (nên sử dụng ngay trong vòng 36 giờ).

Sơ đồ sau (hình 8.2) biểu thị cơ chế tác động của pralidoxime trong trường hợp ngộ độc hợp chất hữu cơ có phospho (ở đây lấy ví dụ là sarin) .



Hình 8.2. Cơ chế tác động của các oxime

Tuy nhiên trong trường hợp ngộ độc nặng phải kết hợp với atropin (tăng hiệu lực). Việc sử dụng các oxime không có lợi trong trường hợp ngộ độc thuốc diệt côn trùng loại carbamat (do các chất này liên kết với cholinesterase yếu và thuận nghịch).

Liều sử dụng:

+ 1 – 2g tiêm tĩnh mạch chậm (lưu lượng tối đa 500mg/phút). Có thể tiêm bắp.

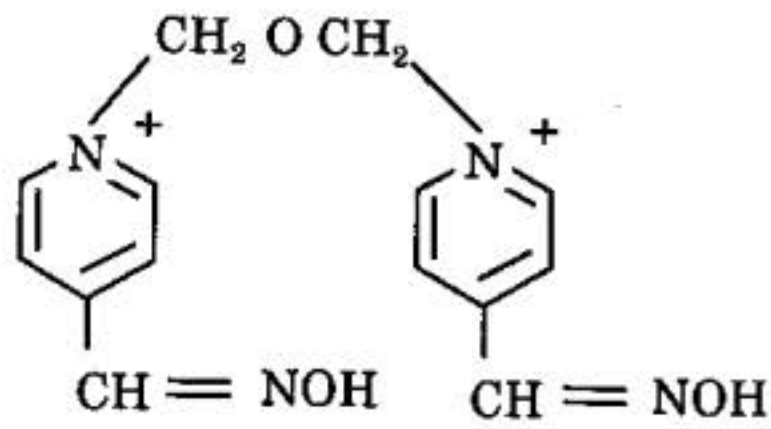
+ Lập lại tuỳ theo trường hợp nhưng không quá 12g/24 giờ

+ Trẻ em: tiêm 25 – 50mg/kg tiêm tĩnh mạch trong khoảng 15 – 30 phút

+ Hiệu quả xuất hiện từ 10 – 40 phút sau khi trị liệu. Theo dõi cho đến khi ổn định.

3.7.2. Obidoxime

Obidoxime cũng có tác động tương tự như pralidoxime:



4. THUỐC DIỆT CÔN TRÙNG DỊ VÒNG CARBAMAT

Là các dẫn xuất của acid carbamic ($COOH–NH_2$), acid thiocarbamic ($HO–CS–NH_2$), acid dithiocarbamic ($HS–CS–NH_2$).

Hiện nay người ta đã biết trên vài ngàn hợp chất carbamat, trong đó khoảng gần 100 chất được sử dụng làm thuốc diệt côn trùng.

Các hợp chất carbamat hữu cơ hiện đã dùng ở Việt Nam gồm:

– Basa (Bayrarb*, Carvi*l).

– Carbofuran (Furadan*, Kosfuran*).

– Mipxin (Etropholan*, Hytoc*).

– Padan (Patop*, Caldan*).

– Methomyl (Laminat*, Supermor*).

*Chú thích: * chỉ tên thương mại của các hợp chất*

Carbamat được sử dụng để thay thế phospho hữu cơ (vì độc tính quá cao) và clo hữu cơ (vì tác dụng tích lũy nguy hiểm).

Nhiễm độc cấp carbamat hữu cơ có lâm sàng tương tự như nhiễm độc cấp phospho hữu cơ vì đều ức chế enzym cholinesterase, nên cách điều trị cấp cứu tương tự như đối với nhiễm độc cấp phospho hữu cơ.

Liều gây chết thay đổi từ 100mg – 1g tuỳ theo loại.

5. KIỂM NGHIỆM

Việc kiểm nghiệm thường bao gồm các giai đoạn như sau:

– Chiết thuốc bảo vệ thực vật ra khỏi mẫu thử bằng các dung môi thích hợp (aceton, acetonitril, methanol, toluen...).

– Xử lý mẫu: cho mẫu qua măng lọc silic C_{18} (Empore, Spec) để giữ thuốc lại.

– Ly giải thuốc từ màng lọc: dùng các dung môi hữu cơ (acetat etyl, chlorur metylen).

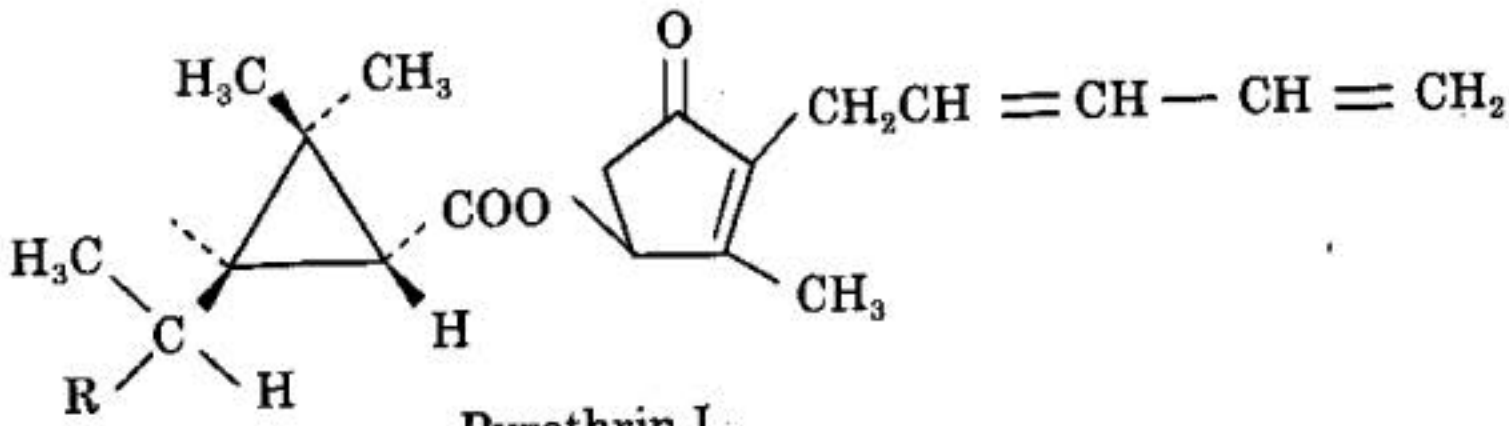
– Sắc ký khí hoặc HPLC, so với mẫu chuẩn.

6. THUỐC DIỆT CÔN TRÙNG HỮU CƠ THỰC VẬT

6.1. Pyrethrums

– Lấy từ hoa của cây Pyrethrum (*Chrysanthemum cinceraridefolium*).

– Chất tác động chính là Pyrethrin I.



Pyrethrin I

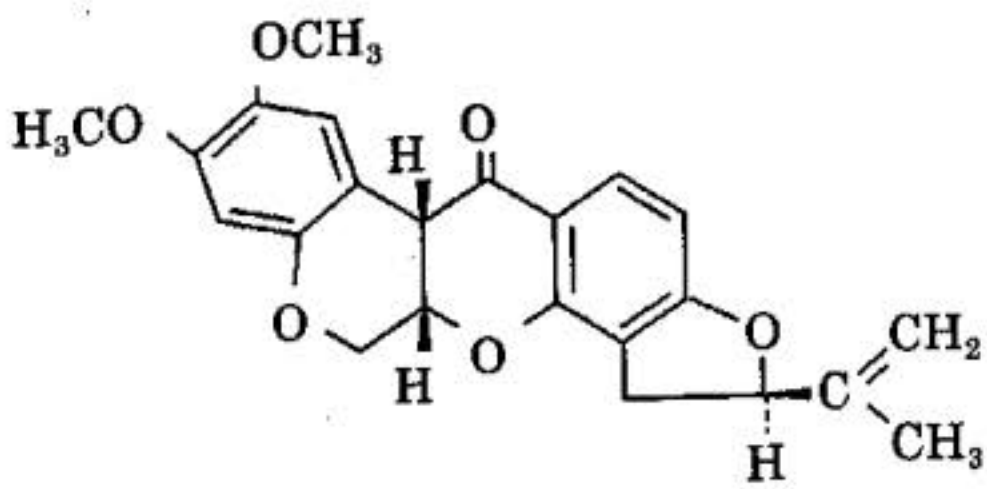
– Tác động của Pyrethrum và các dẫn xuất tổng hợp Pyrethrin thì nhanh và tương tự như DDT.

– Permethrine dùng tẩm màn diệt muỗi cũng thuộc loại này.

6.2. Rotenone

– Lấy từ rễ cây thuộc các loài *Derris* và *Lonchocorpus*.

– Dùng chủ yếu giết cá trước khi được sử dụng làm thuốc diệt côn trùng.



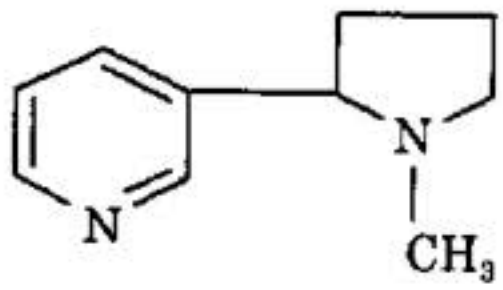
Rotenone

Ngộ độc Rotenone ở người thì hiếm. Tác động tại chỗ gây viêm giác mạc, viêm da, viêm mũi, họng. Nếu uống phải thì gây kích ứng đường tiêu hoá, ói mửa, buồn nôn. Hít phải gây ức chế hô hấp, làm co quắp, động kinh.

Rotenone ức chế sự oxy hoá NADH thành NAD, do đó ngăn chặn phản ứng oxy hoá của NAD đối với các cơ chất như glutamat, α–cetoglutarat, pyruvat, nên gây ảnh hưởng đến một số quá trình chuyển hoá.

6.3. Nicotin $C_{10}H_{14}N_2$

Nicotin là một alcaloid của lá cây thuốc lá (*Nicotina tabacum Solanaceae*). Tỷ lệ ≈ 2,8% tuỳ loại.



Nicotin ((S)-3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl) pyridine)

Là một chất ở thể lỏng như dầu, tan trong nước rất nhiều, tan trong cồn, dầu, ether. Độc tính rất mạnh và tác dụng rất nhanh. Liều tử vong: 40 – 60mg (1 giọt) cho người lớn nặng 50kg.

6.3.1. Hoàn cảnh nhiễm độc

– Uống, hít phải hay tiếp xúc qua da.

– Ở người lớn: có thể do đầu độc.

– Ở trẻ em:

+ Uống nhầm hoặc hút thuốc lá, thuốc lào lần đầu tiên hoặc chơi cuốn thuốc lá quanh người.

+ Trẻ có thể bị nhiễm độc do bôi dung dịch nicotin lên đầu để diệt chấy.

6.3.2. Đặc tính tác động

– Nicotin vào cơ thể và đào thải rất chóng do đó dễ gây nghiện.

– Nicotin là chất tác động 2 pha: kích thích ở liều thấp và ức chế ở liều cao.

– Dễ dàng tìm trong máu, nước tiểu, phủ tạng và nhất là dạ dày.

– Có thể dùng các phản ứng hoá học hoặc nghiệm pháp sinh lý.

– Nicotin tồn tại lâu trong phủ tạng thối rửa.

6.3.3. Hấp thu

– Hấp thu qua hầu hết các màng của cơ thể.

– Hấp thu nhanh chóng qua họng, khoang miệng, niêm mạc mũi, đường tiêu hoá, phổi.

– Sau khi hấp thu, nicotin phân bố theo máu đến các nơi tác động *(nicotin từ phổi lên đến não trong vòng 7 giây trong khi tiêm tĩnh mạch cần 14 giây để thuốc đi từ cánh tay đến não).*

– Tác động nhanh: half–life từ 10 – 20 phút do đó dễ gây nghiện.

– Hút một điếu thuốc hấp thu trung bình 0,1 – 0,4mg nicotin.

6.3.4. Biến dưỡng và thải trừ

Nicotin biến dưỡng chủ yếu ở gan. Phổi và thận cũng tham gia biến dưỡng nicotin. Nicotin được đào thải chủ yếu trong nước tiểu (10 – 20% ở dạng không chuyển hoá). Nước bọt, mồ hôi, sữa mẹ cũng đào thải một ít nicotin. Thời gian bán thải ở người nghiện khoảng 2 giờ.

6.3.5. Sự dung nạp và lệ thuộc

Hút điếu thuốc đầu tiên có thể gặp những triệu chứng: tim đập nhanh, chóng mặt, chảy mồ hôi, buồn nôn và nôn. Sau đó nhanh chóng thích nghi các triệu chứng và chuyển sang cảm giác sảng khoái khi hút cả gói hay hơn trong vòng vài tuần.

Nicotin làm phát triển sự dung nạp các dược phẩm (người hút thuốc chuyển hoá dược phẩm nhanh hơn người không hút thuốc).

Năm 1988, Hiệp hội Giải phẫu Hoa Kỳ kết luận rằng nicotin gây một sự lệ thuộc thể chất và năm 1989, Hiệp hội Hoàng gia Canada cũng đưa ra kết luận tương tự.

6.3.6. Triệu chứng nhiễm độc cấp

– Xảy ra rất nhanh sau khi uống: trạng thái kích thích gây buồn nôn, tiết nước bọt, đau bụng, nôn và tiêu chảy.

– Nhức đầu, chóng mặt, rối loạn thị giác và thính giác.

– Thở nhanh, vã mồ hôi, tim đập nhanh.

Nếu nặng:

– Rối loạn hô hấp, ngừng thở.

– Rối loạn tim mạch, loạn nhịp, trụy tim.

– Hôn mê, co giật kiểu tetani.

Tử vong trong vòng 5 phút đến 4 giờ.

6.3.7. Ngộ độc mạn tính: do nghiện thuốc lá gây ra

Có ba yếu tố gây độc:

+ Nicotin: với 20 điếu thuốc lá hút 2/3, khói bay ra có chứa 60mg nicotin (alcaloid tập trung ở phần cuối điếu thuốc).

+ Oxid carbon có 1% trong khói thuốc điếu, 6 – 8% trong khói thuốc xì gà. Bởi vậy với người nghiện nhiều thì tỷ lệ oxid carbon tăng lên trong máu.

+ Các chất nhựa thuốc lá: (làm vàng và nâu đầu ngón tay người nghiện)

chúng chứa các hydrocarbur đa vòng gây ung thư (ung thư phổi chiếm tỷ lệ rất cao trong số các người nghiện thuốc điếu).

Các bệnh liên quan đến việc hút thuốc gồm:

– Bệnh mạch vành.

– Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

– Bệnh ung thư: thanh quản, thực quản, khoang họng, túi mật, tụy, thận (30% chết vì các ung thư này), phổi (80 – 90% chết).

6.3.8. Xử trí

– Rửa dạ dày bằng thuốc tím.

– Rửa sạch da nếu tiếp xúc.

– Chữa triệu chứng:

+ Hô hấp hỗ trợ, oxy liệu pháp.

+ Chống trụy mạch (Hydrocortison, truyền máu, các thuốc loại amin nâng huyết áp).

+ Chống co giật bằng barbituric uống (phenobarbital 6mg/kg). Nếu còn co giật có thể tiêm lại 1/2 giờ 6mg/kg. Tối đa 0,015 g/kg/giờ.

– Antidote của nicotin: Mecamylamine (N,2,3,3–tetramethylnorbornan–2–amine) (Inversine) dạng viên uống.

– Để điều trị triệu chứng kích thích kiểu muscarin (tim đập chậm, tiết nước bọt, khò khè) có thể dùng atropin.

6.3.9. Kiểm nghiệm

– Định tính

+ Thuốc thử alcaloid (Phosphomolybdic, Bouchardat), với thuốc thử Dragendoff cho tinh thể có màu đỏ da cam hình quả trám.

+ Phản ứng đặc hiệu:

Dung dịch nicotin trong ete (1% – 2%) lắc với dung dịch iod (2 – 3%) trong ete cho một lớp dầu đỏ nâu. Để yên sau vài giờ xuất hiện những tinh thể trong, đỏ nâu có ánh lơ.

– Định lượng trong phủ tạng:

Chiết xuất bằng $CHCl_3$ trong môi trường kiềm nhẹ. Sau đó acid hoá bằng HCl 10% để chuyển thành dạng muối rồi làm các phản ứng trên cặn muối.

Dùng phản ứng lên màu với cyanogen–benzidin, so với mẫu chuẩn.

6.3.10. Điều trị cai nghiện

Nhằm mục đích:

+ Chấm dứt lệ thuộc nicotin.

+ Phá bỏ thói quen hút thuốc.

+ Huấn luyện các kỹ năng giảm stress.

Chia làm 2 hướng chính:

+ Chương trình kiểm soát hành vi.

+ Điều trị thay thế nicotin.

Phối hợp cả 2 hướng có hiệu quả tốt nhất là các trường hợp nghiện nặng.

7. THUỐC DIỆT CÔN TRÙNG CÓ NGUỒN GỐC VI SINH

Chủ yếu là bào tử vi khuẩn *Bacillus thuringiensis*

8. THUỐC DIỆT CHUỘT

Gồm các nhóm sau:

– Ở thể khí: HCN, CS_2, SO_2, H_3P.

Gây ho, phù phổi, nôn mửa, nhức đầu đôi khi gây choáng.

– Chất vô cơ:

Arseniat chì, phosphur kẽm (Zn_3P_2), muối Barium ($Ba(CO_3)_2$, $BaCl_2$, $Ba(OH)_2$), muối Thalium, Fluorua acetat natri ($CH_2FCOONa$).

Gây phù phổi, co quắp, chết do suy nhược hô hấp.

– Hợp chất hữu cơ thiên nhiên: Strychnin.

– Hợp chất hữu cơ tổng hợp: Warfarin.

Sau đây là một số chất thường được sử dụng.

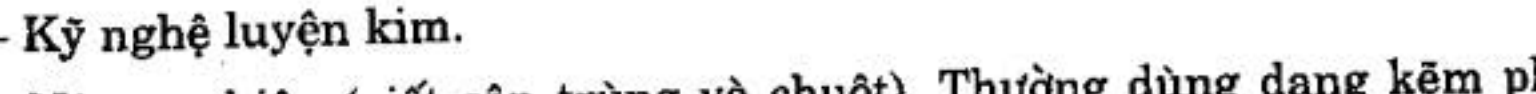
8.1. Hydrophosphur (H_3P)

Thường gặp trong:

– Kỹ nghệ sản xuất acetylen (thành phần không tinh khiết trong khí acetylen).

– Kỹ nghệ luyện kim.

– Nông nghiệp (giết côn trùng và chuột). Thường dùng dạng kẽm phosphur (Zn_3P_2).



$$Zn_3P_2 + 6HCl \text{ (dịch vị)} \longrightarrow 3ZnCl_2 + 2H_3P$$

H_3P là một chất khí có tỷ trọng d =1,1185 có mùi tỏi hắc, nồng độ $400cm^3/m^3$ có thể gây chết trong nửa giờ.

Triệu chứng nhiễm độc cấp:

Nhẹ: xanh xám, mệt mỏi, đau ngực.

Nặng:

– Đau quặn bụng, nôn mửa, tiêu chảy.

– Đau cơ, co giật, rung tay chân.

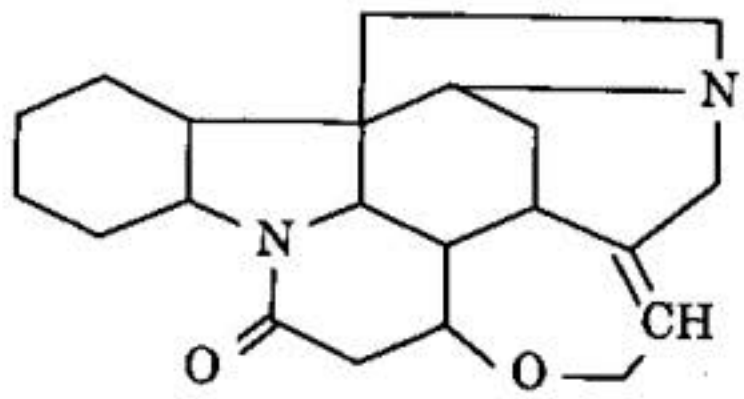
– Đau tức ngực có thể phù phổi cấp.

– Trụy tim mạch, hôn mê và chết.

Xử trí:

Không có gì đặc hiệu, xử trí tuỳ theo biểu hiện lâm sàng. Đề phòng phù phổi cấp.

8.2. Strychnin ($C_{21}H_{22}N_2O_2$) (Strychnidin–10–one)



Strychnin

Là alcaloid của hạt cây Mã tiền (*Strychnos nux vomica, Loganiaceae*) có nhân indol. Ở Việt Nam còn có cây Hoàng Nàn (một loài dây leo bóc lấy vỏ) có Strychnin.

Liều chết của hạt Mã tiền là 0,05 g ở người lớn. Liều tử vong của Strychnin 0,2mg/kg. Người thì nhạy cảm với strychnin hơn súc vật.

8.2.1. Độc tính

Là chất độc gây co giật kiểu uốn ván (do làm tăng sự kích thích các dây nơron đệm của tuỷ).

Ếch nhạy với strychnin.

Strychnin ít chịu ảnh hưởng của sự thối rữa cơ thể.

Dễ phát hiện bằng các phản ứng hoá học nên sự ngộ độc strychnin là dễ phát hiện nhất. Trong tử thi strychnin tồn tại ít nhất 2 tháng.

8.2.2. Triệu chứng nhiễm độc cấp

– Triệu chứng xuất hiện rất sớm (30 phút sau khi uống và vài phút sau khi tiêm).

– Các cơn co giật kiểu uốn ván nối tiếp nhau, mỗi cơn cách nhau vài ba phút, hàm cứng, người uốn cong.

– Do thở nông và ngắt quãng nên giảm thông khí phế nang, người xanh tím, vã mồ hôi, mạch nhanh, huyết áp tăng.

– Sốt (do co cơ).

– Hôn mê (nếu co giật kéo dài).

8.2.3. Xử trí

– Để nạn nhân nằm trong buồng tối, yên tĩnh.

– Rửa dạ dày.

– Chống ngạt thở do các cơn co giật.

– Dùng valium hay thiopental (tiêm tĩnh mạch).

– Đặt ống nội khí quản, hô hấp hỗ trợ.

– Tăng cường lợi niệu: mannitol (truyền) hoặc furosemid.

8.2.4. Kiểm nghiệm

– Định tính:

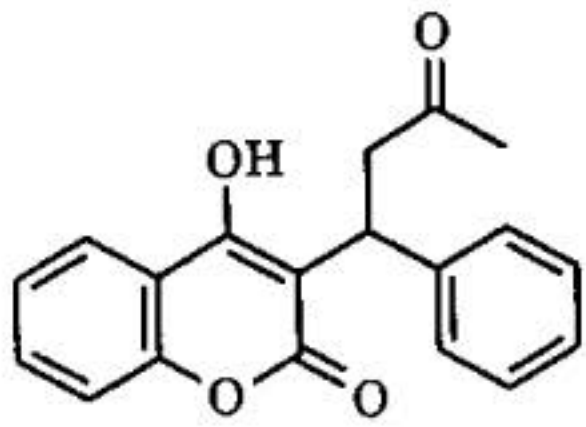
Dùng phản ứng oxy hoá strychnin với $K_2Cr_2O_7$ trong môi trường acid sulfuric đậm đặc xuất hiện những vệt tím ngả sang đỏ, hồng, vàng rồi mất.

– Định lượng:

Khử hoá strychnin với Zn hạt và HCl đậm đặc ở nhiệt độ sôi. Sau đó cho tác dụng với $NaNO_2$ được sản phẩm màu đỏ. So màu bằng quang sắc kế, đối chiếu với mẫu chuẩn.

8.3. Warfarin: $C_{19}H_{16}O_4$

Còn có tên Warf.42 (α phenyl β acetyl– etyl hydroxy coumarin).



Warfarin

– Bột trắng, không tan trong nước, tan trong ete, $CHCl_3$ và cồn.

– Chất này giống như dicoumarol.

– Dùng để giết chuột (dạng đặt bả hay rải bột trên đường đi của chuột).

– Gây ngộ độc chậm, thường biểu hiện 3, 4 ngày sau khi bị ngộ độc ở người.

– Ít khi gây độc cho người và gia súc ở liều đánh bả chuột (chủ yếu do cố ý).

– Uống ≈ 1 – 2mg/kg/người/6ngày có thể gây nguy hiểm đến chết.

– Warfarin tác động như một chất chống đông máu.

Triệu chứng nhiễm độc cấp:

– Ức chế sự tạo thành prothrombin

– Giống như tác dụng của dicoumarol (gây tiểu ra máu, chảy máu đường tiêu hoá, băng huyết, chảy máu quanh thận, chảy máu rốn, chảy máu dưới da, chảy máu màng não,...).

– Ở người suy gan có thể gây vàng da nặng.

Xử trí:

– Dùng vitamin K (cho tới khi thời gian tạo thành prothrombin trở lại bình thường).

– Truyền máu toàn phần và máu tươi mới lấy.

– Chống sốc nếu có biểu hiện.

– Giữ nạn nhân yên tĩnh.

9. THUỐC DIỆT CỎ

Các thuốc diệt cỏ được sử dụng nhằm mục đích giúp tăng năng suất hay rút ngắn thời gian thu hoạch. Tuy nhiên dùng đúng liều lượng thì tốt, nếu liều cao gây chết và thu hoạch kém. Súc vật và người có thể bị chết.

Có nhiều loại hợp chất khác nhau (>2500 loại) và độc tính cũng rất khác nhau. Các chất này thường là các dẫn chất của kim loại (ví dụ dẫn chất của đồng), H_2SO_4, Natri clorat... hay hợp chất hữu cơ tổng hợp.

Tại miền Nam Việt Nam trước đây, trong khoảng thời gian từ 1961, Mỹ đã rải các chất diệt cỏ gây tàn phá cây cối mùa màng, gây chết người và súc vật gồm 4 chất sau:

– 2,4D (Dichlorophenoxy acetic acid).

– 2,4,5T (Trichlorophenoxy acetic acid), trong đó có Dioxin (tạp chất của 2,4D và 2,4,5T).

– Picloram.

– Dimetyl acenic acid.

Các dạng phối hợp được sử dụng (phân biệt dựa theo màu được cho vào các dạng phối hợp):

Da cam: (hỗn hợp của 2,4D và 2,4,5T): 40 triệu lít (1961 – 1970) chứa không dưới 170kg dioxin.

Trắng: (hỗn hợp của 2,4D và Picloram).

Hai hợp chất trên đây chủ yếu để phá hoại rừng.

Xanh: (Dimetyl acenic acid hay Cacodilic): dùng để phá hoại mùa màng.

Tác hại:

– Gây ngộ độc cấp lớn ở vùng bị rải hoá chất.

– Tác hại lâu dài trên sinh thái thực vật, động vật và đặc biệt trên người với những biến đổi nhiễm sắc và những hậu quả của nó.

9.1. Chất 2,4D và 2,4,5T (Di và Tri phenoxy acetic acid)

– Là những tinh thể màu trắng, không mùi.

– Khi dùng thường sử dụng dưới dạng muối.

Độc tính:

– Liều gây chết ở người lớn: 15g.

Triệu chứng ngộ độc cấp:

– Viêm da (chủ yếu do dioxin).

– Uống phải: có các triệu chứng tiêu hoá như nôn mửa, đau bụng, tiêu chảy, mệt mỏi, buồn ngủ.

– Các cơ quan nội tạng bị xung huyết.

– Trương lực cơ bị co cứng.

Có thể chết đột ngột do rung thất.

Tác dụng muộn: gây sụt cân, chán ăn, viêm phế quản phổi, phù phổi cấp. Gan thận bị tổn thương, gan to, tiểu ra protein.

Xử trí:

– Tiếp xúc ngoài da: cởi bỏ áo quần để rũ, rửa nước, tắm toàn bộ.

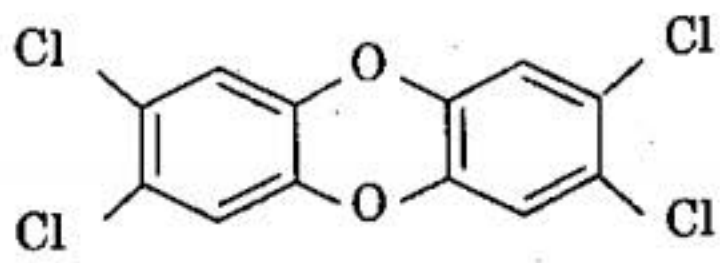
– Rửa mắt, họng bằng dung dịch $NaHCO_3$ 2%.

– Nếu uống, thận trọng hút dạ dày, cho than hoạt. Tẩy bằng $MgSO_4$.

– Nếu trương lực cơ co cứng và loạn nhịp thất, có thể cho quinidin sulfat.

– Nếu rối loạn hô hấp cho nằm chỗ thoáng, hô hấp hỗ trợ, oxy liệu pháp.

9.2. Dioxin



Dioxin

2, 3, 7, 8 tetracloro–dibenzo–p–dioxin

– Tan nhiều trong lipid và đọng lại trong mô mỡ và tuyến ức (thymus).

– Cảm ứng sinh tổng hợp porphyrin và chuyển hoá của Cyt P450 và có nhiều tác động lên các tổ chức.

– Cơ chế tác động hiện nay vẫn chưa rõ ràng.

– Tác nhân gây đột biến và được cho là gây ung thư ở người.

Liều độc:

– Độc đối với động vật.

– Theo FDA gợi ý mức không ảnh hưởng là 70ng/ngày/người (đường hô hấp).

– LD_{50} (đường uống) ở động vật thay đổi từ 0,0006 – 0,045mg/kg.

9.3. D.O.C (Dinitro orthocresol), DNOC*, Sinox*, Elgetol*.

– Màu vàng, mùi giống mùi thuốc súng, không tan trong nước, tan trong dung môi hữu cơ.

– Chất dễ nổ, thường trộn với dầu, than.

Sử dụng và độc tính:

– Nông nghiệp: dùng dưới dạng bột hay dung dịch để trừ sâu diệt cỏ với liều lượng 10 kg/ha.

– Xâm nhập vào cơ thể thông qua đường hô hấp, tiêu hoá và qua da.

– Nồng độ cho phép trong không khí: 0,001mg/l.

– Liều tối thiểu gây tử vong: vào khoảng 0,5 g/người 50 kg, nồng độ 0,2mg/m^3 có thể gây chết.

Triệu chứng nhiễm độc cấp:

Nếu nhẹ:

+ Toát mồ hôi.

+ Mệt mỏi.

+ Khát nước.

+ Tim đập yếu, huyết áp giảm.

+ Nước tiểu vàng, nếu ngấm qua da thì da và tóc vàng.

Nếu nặng:

+ Khó thở, nôn mửa, mệt mỏi vã mồ hôi.

+ Sốt cao > 40°C, rối loạn nhịp tim, ngất.

+ Chỗ da tiếp xúc bị phồng dộp, ngứa.

Xử trí:

– Tránh xa nơi bị nhiễm độc.

– Nếu uống phải thì rửa dạ dày bằng $NaHCO_3$.

– Hô hấp hỗ trợ, oxy liệu pháp nếu cần.

– Làm hạ thân nhiệt bằng túi chườm đá, ủ lạnh. Tránh dùng thuốc hạ nhiệt.

– Giữ bệnh nhân yên tĩnh.

– Điều trị triệu chứng.

9.4. Calci cyanamid ($CaCN_2$)

– Tinh khiết có màu trắng như tuyết, thông thường thì màu đen.

– Không tan trong rượu. Hút nước rất mạnh.

– Thường dùng dưới hình thức bụi.

– Sử dụng trong nông nghiệp dùng làm thuốc rụng lá, phân bón.

– Liều tối thiểu gây tử vong: 50g.

Hoàn cảnh nhiễm độc: có thể nhiễm độc qua đường hô hấp, qua da hay qua đường tiêu hoá.

Cơ chế nhiễm độc:

Tế bào bị thiếu oxy do hô hấp tế bào bị ngăn cản vì ion CN^- ức chế enzyme cytochrom oxydase (oxy máu không được sử dụng nên người bị ngộ độc có màu da hồng).

Triệu chứng nhiễm độc cấp: (như HCN)

– Nửa người trên đỏ hồng.

– Mắt, họng đỏ.

– Thân nhiệt bình thường. Bệnh nhân hơi rét.

– Thở nhanh, mạch nhanh. Huyết áp hạ, tim đập mạnh. Trụy mạch sớm, không hồi phục.

– Bệnh nhân lo lắng, sợ hãi.

Tiến triển: chết nhanh chóng 15 – 30 phút.

– Được điều trị có thể khỏi hoàn toàn.

– Xuất hiện các rối loạn thần kinh trong những ngày sau: bộ phận bị nhiễm độc đầu tiên thì yếu hẳn, tê liệt, các cơ liệt và teo, hội chứng Parkinson.

– Các bệnh nhân nghiện rượu bị nặng hơn.

– Cần phải theo dõi ở bệnh viện 8 ngày.

Xử trí: (tương tự HCN)

– Da bị tiếp xúc: lau khô chỗ chất độc dính vào.

– Không cho bệnh nhân uống thuốc dưới hình thức rượu.

– Rửa dạ dày với dung dịch natrihyposulfit 2%.

– Đặt nội khí quản trước nếu bệnh nhân hôn mê.

– Hô hấp hỗ trợ và oxy liệu pháp.

– Chống sốc, xoa bóp tim ngoài lồng ngực nếu cần.

– Dùng xanh methylen (Glutylen* 10ml = 0,10g) tiêm chậm vào tĩnh mạch.

– Hoặc dùng natri nitrit 0,5 – 1% tiêm tĩnh mạch chậm 10ml rồi natrihyposulfit 20% 10 – 20ml. Hoặc cho ngửi amyl nitrit cũng rất tốt (2 phút 1 lần).

10. TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC BẢO VỆ THỰC VẬT HIỆN NAY Ở VIỆT NAM

Ở Việt Nam từ 1991 đến nay, nhập và sử dụng 20.000 – 30.000 tấn hoá chất bảo vệ thực vật (chưa tính số nhập lậu từ nước ngoài ước tính khoảng 30% số lượng nhập chính ngạch gồm các chế phẩm độc hại không ghi rõ nhãn mác).

Thuốc diệt côn trùng được sử dụng nhiều nhất (83,3% năm 1991, giảm xuống 45,5% năm 2001).

Ở Việt Nam hiện nay vẫn sử dụng trái phép một số thuốc bảo vệ thực vật bị cấm như metyl parathion (Wofatox*), methamidiphos (Monitor*).

DDT vẫn được phép sử dụng trong ngành Y tế để phòng chống sốt rét đến 1995.

11. DANH MỤC THUỐC BẢO VỆ THỰC VẬT ĐƯỢC PHÉP, HẠN CHẾ VÀ CẤM SỬ DỤNG Ở VIỆT NAM

(Ban hành kèm theo TT số 36/2011 /TT–BNNPTNT ngày 20 tháng 5 năm 2011 của Bộ NN và PTNT)

11.1. Thuốc được phép sử dụng

Gồm:

a) Thuốc sử dụng trong nông nghiệp:

– Thuốc trừ sâu: 542 hoạt chất với 1361 tên thương phẩm.

– Thuốc trừ bệnh: 374 hoạt chất với 937 tên thương phẩm.

– Thuốc trừ cỏ: 169 hoạt chất với 517 tên thương phẩm.

– Thuốc trừ chuột: 10 hoạt chất với 17 tên thương phẩm.

– Thuốc điều hoà sinh trưởng: 48 hoạt chất với 126 tên thương phẩm.

– Chất dẫn dụ côn trùng: 8 hoạt chất với 9 tên thương phẩm.

– Thuốc trừ ốc: 20 hoạt chất với 105 tên thương phẩm.

– Chất hỗ trợ: 5 hoạt chất với 6 tên thương phẩm.

b) Thuốc trừ mối: 10 hoạt chất với 12 tên thương phẩm.

c) Thuốc bảo quản lâm sản: 5 hoạt chất với 7 tên thương phẩm.

d) Thuốc khử trùng kho: 5 hoạt chất với 5 tên thương phẩm.

e) Thuốc sử dụng cho sân golf:

– Thuốc trừ sâu: 1 hoạt chất với 1 tên thương phẩm.

– Thuốc trừ bệnh: 3 hoạt chất với 3 tên thương phẩm.

– Thuốc trừ cỏ: 1 hoạt chất với 1 tên thương phẩm.

– Thuốc điều hoà sinh trưởng: 1 hoạt chất với 1 tên thương phẩm.

11.2. Thuốc hạn chế sử dụng

Là những thuốc theo quy định chỉ những người được huấn luyện hoặc được hướng dẫn trực tiếp của cán bộ chuyên trách bảo vệ thực vật mới được sử dụng.

Theo danh mục có 16 hoá chất thuộc diện hạn chế sử dụng trong đó 5 hoá chất diệt côn trùng (trong đó 1 thuốc diệt côn trùng có Dicofol, 1 thuốc diệt côn trùng có phospho là Dichlorvos và 2 thuốc diệt côn trùng nhóm dị vòng carbamat là carbofuran và methomyl) và 1 hoá chất diệt chuột.

11.3. Thuốc cấm sử dụng

– Có 29 hoá chất cấm sử dụng.

– 21 hoá chất diệt côn trùng trong đó:

+ Nhóm thuốc diệt côn trùng hữu cơ có clor có 14 chất.

+ Nhóm thuốc diệt côn trùng hữu cơ có phospho độc tính cao có 5 chất: methamidophos, methyl parathion, monocrotophos, parathion ethyl, phosphamidon.

12. KHÁI NIỆM VÀ PHÂN LOẠI ĐỘ ĐỘC CẤP TÍNH CỦA THUỐC BẢO VỆ THỰC VẬT

12.1. Độ độc cấp tính của thuốc bảo vệ thực vật

– Được biểu thị bằng liều gây chết trung bình cho 50% cá thể vật thí nghiệm LD_{50}, được tính bằng mg hoạt chất/kg trọng lượng cơ thể vật thí nghiệm (chuột hay thỏ).

– Độ độc cấp tính của thuốc xông hơi được biểu thị bằng nồng độ gây chết trung bình LC_{50} và tính theo mg hoạt chất/m^3.

– LD_{50} hoặc LC_{50} càng thấp thì độc tính càng cao. Tuy nhiên không hoàn toàn tương đồng với độ độc cấp tính của thuốc trên người.

Dựa theo độ độc cấp tính Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) chia thành 5 nhóm độc:

+ Ia (rất độc): $LD_{50} < 50$mg/kg.

+ Ib (độc cao): $LD_{50} < 50$mg/kg.

+ II (độc trung bình): LD_{50}: 50 – 1000mg/kg.

+ III (ít độc): $LD_{50} > 1000$mg/kg.

+ IV (rất ít độc): $LD_{50} >> 1000$mg/kg.

Ở VN theo cách phân loại trên nhưng gộp chung nhóm Ia và Ib thành nhóm I (rất độc).

Thuốc diệt côn trùng hữu cơ có clo: trừ endosulfan (nhóm độc I thuộc danh mục hạn chế sử dụng 2001) dễ gây ngộ độc cấp, các chất còn lại đều đã bị cấm sử dụng trong nông nghiệp ở Việt Nam. Do đó độc tính cấp của các chất khác trong nhóm này ít được quan tâm.

Thuốc diệt côn trùng hữu cơ có phospho: nhiều chất thuộc danh mục cho phép sử dụng thuộc nhóm độc I, dễ gây ngộ độc cấp tính (ức chế enzym cholinesterase, có thể gây tử vong).

Nhóm pyrethroid: được sử dụng rất phổ biến do độc tính thấp và phân giải nhanh. Phần lớn các pyrethroid thuộc nhóm độc II và III.

12.2. Độ độc mạn tính của thuốc bảo vệ thực vật (BVTV)

Khái niệm độ độc mạn tính: mỗi chất trước khi được xét công nhận là thuốc bảo vệ thực vật đều phải được kiểm tra về độ độc mạn tính gồm: khả năng tích lũy trong cơ thể người và động vật máu nóng, khả năng gây đột biến tế bào, khả năng kích thích tế bào khối u ác tính phát triển, ảnh hưởng của hoá chất đến bào thai và gây dị dạng đối với các thế hệ sau...

Tuy nhiên, nhiều thuốc bảo vệ thực vật, sau nhiều thập kỷ sử dụng, người ta mới quan sát và xác định khả năng gây quái thai hoặc gây ung thư.

Các nghiên cứu gần đây xác định nhiều thuốc bảo vệ thực vật độc đối với hệ miễn dịch, hoặc gây rối loạn nội tiết.

Ăn phải các chất độc có ADI (Acceptable Daily Intake) ≤ 0,005mg/kg trong thời gian dài gây ngộ độc mạn.

12.3. Độc tính dư lượng của thuốc bảo vệ thực vật

Khái niệm về dư lượng thuốc BVTV (theo tiểu ban danh pháp dinh dưỡng Liên hợp quốc):

Là những chất đặc thù tồn lưu trong lương thực và thực phẩm, trong sản phẩm nông nghiệp và trong thức ăn vật nuôi mà do sử dụng thuốc BVTV gây nên.

Dư lượng tính bằng miligam chất độc / kg nông sản.

- Dư lượng tối đa cho phép MRL (MRL = Maximum Residue Limits).

– *Là lượng chất độc cao nhất được phép tồn lưu trong nông sản không gây ảnh hưởng đến cơ thể người và vật nuôi khi sử dụng nông sản đó làm thức ăn.*

– Tuỳ từng loại thuốc mà có quy định MRL khác nhau.

Phân loại nhóm độc dư lượng: 3 nhóm độc dư lượng.

– Nhóm độc 1 (rất độc): dư lượng < 0,004mg/kg.

– Nhóm độc 2 (độc trung bình): dư lượng < 0,02mg/kg.

– Nhóm độc 3 (ít độc): dư lượng ≤ 0,1mg/kg.

12.4. Thời gian cách ly

Là khoảng thời gian tính từ ngày cây trồng hoặc sản phẩm cây trồng được xử lý thuốc lần cuối cùng cho đến ngày thu hoạch nông sản làm thức ăn cho người và vật nuôi mà không tổn hại đến cơ thể.

Thời gian cách ly được quy định rất khác nhau đối với từng loại thuốc trên mỗi loại cây hay nông sản.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời đúng sai cho các câu hỏi sau bằng cách đánh dấu (X) vào cột Đ (cho các câu đúng), vào cột S (cho các câu sai)

STT	Nội dung	Đ	S
1	Nicotin là một chất độc ở thể lỏng		
2	Tác động diệt chuột của kẽm phosphur là do muối kẽm gây nên		
3	Thời gian bán huỷ của Methoxyclo trong mô mỡ của chuột là 2 tháng		
4	Hội chứng nhiễm độc của Wolphatox gồm cường giao cảm kiểu nicotin và hội chứng thần kinh kiểu muscarin		
5	Obidoxim có tác động đối kháng với các thuốc diệt côn trùng hữu cơ có phospho		
6	Có thể sử dụng atropin trong điều trị ngộ độc furadan		
7	Nicotin làm phát triển sự dung nạp các dược phẩm		
8	Tác động của Pyrethrum và các dẫn xuất tổng hợp Pyrethrin thì nhanh và tương tự như DDT		

Điền từ hoặc cụm từ thích hợp vào chỗ trống trong các câu sau:

9. Thuốc diệt côn trùng hữu cơ có clo độc đối với .....

10. Thuốc diệt côn trùng hữu cơ có clo diệt côn trùng chủ yếu qua đường .....

11. Ngộ độc mạn tính thuốc diệt côn trùng hữu cơ có clo là do..... tích tụ dần chất độc gây..... .....

12. Thuốc diệt côn trùng hữu cơ có phospho ít tích tụ trong ..... do đó sẽ thoái hoá sinh học.....

13. Thuốc diệt côn trùng hữu cơ có phospho ức chế ..... làm .... tích tụ trong máu gây nhiễm độc

14. Hai hội chứng do nhiễm độc thuốc diệt côn trùng hữu cơ có phospho là:

– .....

– .....

15. Pralidoxime có tác động tăng cường thuỷ phân liên kết giữa ..... và .....

16. Trong trường hợp ngộ độc nặng thuốc diệt côn trùng hữu cơ có phospho phải kết hợp P.A.M với .....để tăng hiệu lực

17. Furadan (*Carbozuran, Lurater*) là thuốc diệt côn trùng loại .....

18. Carbamat được sử dụng để thay thế phospho hữu cơ vì .... và clo hữu cơ vì.....

19. Tác động của Pyrethrum và các dẫn xuất tổng hợp Pyrethrin thì nhanh và tương tự như .....

20. Nicotin tồn tại ..... trong phủ tạng thối rửa.

21. Nicotin là chất tác động 2 pha: ..... ở liều thấp và ..... ở liều cao

22. Nicotin đào thải chủ yếu trong .....

Ba yếu tố gây độc mạn tính do nghiện thuốc lá là:

– ....

– ....

– .....

23. Antidote cua nicotin là .....

24. Warfarin tác động như một chất ức chế .....

25. Điều trị ngộ độc Warfarin bằng ..... cho tới khi thời gian tạo thành ..... trở lại bình thường

26. Rotenone ức chế sự oxy hoá ....., do đó ngăn chặn phản ứng oxy hoá của..... đối với các cơ chất như glutamat, α–cetoglutarat, pyruvat, nên gây ảnh hưởng đến một số quá trình chuyển hoá.

27. Khi nhiễm độc D.O.C (Dinitro orthocresol) thì nước tiểu có màu .....

28. Strychnin là một chất độc gây.....

29. Basa là thuốc diệt côn trùng hữu cơ nhóm .....

30. Mipxin là thuốc diệt côn trùng hữu cơ nhóm .....

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jacques Descotes, Francois Testud, Patrick Frantz, *Les urgences en Toxicologie*, Maloine, 1992.
2. M. Vaubourdolle et co, *Toxicologie*, Le Moniteur, 1997.
3. Trần Tử An, *Môi trường và độc chất môi trường*, Trường Đại học Dược Hà Nội (lưu hành nội bộ), 2002.
4. *A Guide to Practical Toxicology*, 2nd Edition, Informa Healthcare USA, 2008.
5. Kent R.Olson, *Poisoning and drug overdose*, Mc Graw Hill Lange, 2007.

ĐÁP ÁN TỰ LƯỢNG GIÁ

Chương 1. Đại cương về độc chất

Câu 1. c Câu 2. b Câu 3. d Câu 4. b, c, d Câu 5. a, c Câu 6. a, b

Chương 2. Các phương pháp phân tích chất độc

1. a 2. d 3. b 4. b, c, d 5. a,d

6 –12.

1. a 2. b 3. b 4.. c 5. d

6. e 7. f

Chương 3. Các chất độc khí

1. b 2. c 3. a, b, d 4. a, c, d 5. Đ 6. Đ

Chương 4. Các chất độc vô cơ

1. a 2. d 3. a, b, c, d 4. a, b 5. Đ 6. S

Chương 5. Các chất độc hữu cơ phân lập bằng phương pháp cất kéo theo hơi nước

1. a 2. c 3. a, b, d 4. b, c, d 5. S 6. Đ

Chương 6. Acid Barbituric vavd các Barbiturat

1. a 2. d 3. a 4. b 5. d

Chương 7. Các chất độc hữu cơ phân lập bằng cách chiết ở môi trường kiềm

1. d 2. b 3. d 4. d 5. b 6. b

7. c 8. b 9. b 10. c 11. c 12. c

13. c 14. S 15. Đ 16. S 17. Đ 18.S

19. S 20. S

Chương 8. Thuốc bảo vệ thực vật

1. Đ 2. S 3. S 4. S 5. Đ 6. Đ

7. Đ 8. Đ

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

Tiếng Việt

1. Lê Văn Lượng, Nguyễn Như Thịnh, Nguyễn Hải Yến, *Ngộ độc và xử trí ngộ độc*, NXB Y học Hà Nội, 2001.
2. Trần Tử An, *Môi trường và độc chất môi trường*, Trường Đại học Dược Hà Nội (lưu hành nội bộ), 2002.

Tiếng nước ngoài

8. Gosselin, et al., *Clinical Toxicology of Commercial Products*, Baltimore: Williams & Wilkens, 1984.
9. Jacques Descotes, Francois Testud, Patrick Frantz, *Les urgences en Toxicologie*, Maloine, 1992.
10. R.J Flanagan, R.A. Braithwaite, S.S. Brown, B. Widdop, F.A. de Wolff, *Basic analytical toxicology*, WHO, 1995.
11. Margaret – Ann Armour, *Hazardous laboratory chemicals disposal guide*, 2nd edition, Lewis Publishers, 1996.
12. M. Vaubourdolle et co, *Toxicologie*, Le Moniteur, 1997.
13. Richard A.Bolmen, Jr., *Safety and Health in the semiconduction industry*, Noyes Publications, 1998.
14. Ernest Hodgson, Patricia E.Levi, *A Texbook of Modern Toxicology*, 2nd edition, McGraw–Hill Companies, 2000.
15. *Toxicologie*, tome 1, 2e édition, Le Moniteur, 2000.
16. John Burke Sullivan, Gary R. Krieger, *Clinical environmental health and toxic exposure,* second edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
17. Barry Levine, *Principles of Forensic Toxicology*, 2nd edition, AACC Press, 2003.
18. Hollinger, Mannfred A, *Introduction to Pharmacology*, 2nd edition, CRC Press, 2003.
19. Stephen A. Maisto, Mark Galizio, Gerard J. Connors, *Drug use and abuse*, Thomson Wadsworth, 2004.
20. Michael E.Peterson, Patricia A.Talcott, *Small Animal Toxicology*, 2nd edition, Elsevier Saunders, 2006.
21. Kent R.Olson, *Poisoning and drug overdose,* Mc Graw hill Lange, 2007.
22. *A Guide to Practical Toxicology,* 2nd edition, Informa Healthcare USA, 2008.
23. Curtis D.Klaassen, *Casarett & Doull's Toxicology: the basic Science of Poisons*, 7th edition, Mc Grace–Hill company, 2008.

Chịu trách nhiệm xuất bản:

Chủ tịch Hội đồng Thành viên kiêm Tổng Giám đốc NGÔ TRẦN ÁI

Tổng biên tập kiêm Phó Tổng Giám đốc NGUYỄN QUÝ THAO

Tổ chức bản thảo và chịu trách nhiệm nội dung:

Phó Tổng biên tập NGUYỄN VĂN TƯ

Giám đốc Công ty CP Sách ĐH–DN NGÔ THỊ THANH BÌNH

Biên tập nội dung và sửa bản in:

BS. VŨ THỊ BÌNH – NGUYỄN HÀ XUÂN

Trình bày bìa:

ĐINH XUÂN DŨNG

Thiết kế sách và chế bản:

ĐINH DŨNG

© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

ĐỘC CHẤT HỌC

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

Mã số: 7K906Y1 – DAI

Số đăng kí KHXB : 1207 – 2011/CXB/22 – 1721/GD.

In 1.000 cuốn (QĐ in số : 56), khổ 19 x 27 cm.

In tại Công ty CP In Phúc Yên.

In xong và nộp lưu chiểu tháng 12 năm 2011.